

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國	； 2003/10/14	； 60/511,541	☒ 有主張優先權
2. 美國	； 2004/09/22	； 60/612,460	☒ 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關化合物、其合成、用於治療肝炎 C 病毒 (HCV) 感染之組成物和方法。

特別地，本發明提供新穎肽類同系物，包含該等同系物之醫藥組成物和使用該等同系物治療 HCV 感染之方法。

【先前技術】

在美國肝炎 C 病毒 (HCV) 感染為最通常的慢性血液感染病。雖然新感染的數目已經降低，但是慢性感染的負擔是實質的，疾病控制中心估計在美國具有 3.9 百萬 (1.8%) 的感染人口。在美國成人中慢性肝疾病為第十個導致死亡的原因，和估計每年約 25,000 個人死亡，或所有死亡的約 1%。研究指示 40% 之慢性肝疾病與 HCV 有關，估計每年造成 8,000-10,000 個人死亡。HCV-相關之最後階段肝疾病為成人肝移植之最常發生的指徵。

經過最近十年，慢性肝炎 C 的抗病毒治療已快速地發展，且在治療的能效上看到重要的進步。然而，即使以使用聚乙二醇 (PEG) 化 IFN- α + 利巴韋林 (ribavirin) 組合治療，40% 到 50% 之病人治療失敗，也就是，為非應者 (nonresponders) 或復發者 (relapser)。這些病人目前沒有有效治療的替代。特別地，具有肝生檢上高等纖維化或肝硬化的病人為有發展高等肝疾病的複併發症之顯著

(2)

危險，包括腹水、黃疸、靜脈曲張所致的流血、腦病和前行性肝功能衰竭，以及顯著增加的肝細胞癌的危險。

在美國慢性 HCV 感染的高傳播對於慢性肝疾病之未來負擔具有重要大眾健康含意。

得自 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 之資料指示從 1960 後期到 1980 早期，發生的新 HCV 感染的速率大增，特別地是 20 到 40 歲年齡之間的人。估計從 1990 到 2015 年患有 20 年或更久的 HCV 感染之人數大於四倍，從 750,000 到超過 3 百萬。感染 30 或 40 年的人之比例的增加甚至將更大。因為 HCV 相關的慢性肝疾病之危險與感染期間有關，且感染大於 20 年之人肝硬化的危險急進地增加，此將會造成在 1965-1985 年之間感染的病人中肝硬化相關的罹病率和死亡率實質上增加。

HCV 為一種在 Flaviviridae 族中之包封正股 RNA 病毒。單股 HCV RNA 基因組為長約 9500 個核苷酸和具有編碼約 3000 個胺基酸之單一大聚蛋白質的單一開口讀取框 (ORF)。

在感染細胞中，此聚蛋白質在多個位置上被細胞和病毒蛋白酶裂解而產生病毒的結構和非結構 (NS) 蛋白質。在 HCV 的例子中，成熟的非結構蛋白質 (NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的產生由二種病毒蛋白酶產生。第一種病毒蛋白酶在聚蛋白質的 NS2-NS3 連結處裂解。第二種病毒蛋白酶為包含在 NS3 之 N-端區域

(3)

內的絲胺酸蛋白酶（在本文中稱為“NS3 蛋白酶”）。NS3 蛋白酶媒介後來所有相對於 NS3 在聚蛋白質之位置的下流之位置（也就是，位於在 NS3 的 C-端和聚蛋白質的 C-端之間的位置）的裂解事件。NS3 蛋白酶顯示在順式，在 NS3-NS4 裂解位置和反式，對於其餘 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A-和 NS5A-NS5B 位置兩者都顯現活性。威信 NS4A 蛋白質用作多種功能，作為 NS3 蛋白酶的共因子及可有助於 NS3 膜和其他病毒複製成分的定域。顯然地，在 NS3 和 NS4A 之間的錯合物之形成是 NS3-媒介之處理事件所必需的且提高在被 NS3 認出的所有位置之蛋白質分解效率。NS3 蛋白酶也顯現核苷三磷酸鹽和 RNA helicase 活性。NS5B 為一種包含在 HCV RNA 的複製中之 RNA-依賴性 RNA 聚合酶。

文獻

METAVIR (1994) Hepatology 20 : 15-20 ; Brunt (2000) Hepatol. 31 : 241-246 ; Alpini (1997) J. Hepatol. 27 : 371-380 ; Baroni 等人 (1996) Hepatol. 23 : 1189-1199 ; Czaja 等人 (1989) Hepatol. 10 : 795-800 ; Grossman 等人 (1998) J. Gastroenterol. Hepatol. 13 : 1058-1060 ; Rockey 和 Chung (1994) J. Invest. Med. 42 : 660-670 ; Sakaida 等人 (1998) J. Hepatol. 28 : 471-479 ; Shi 等人 (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 : 10663-10668 ; Baroni 等人 (1999) Liver 19 : 212-219 ;

(4)

Lortat-Jacob 等人 (1997) J. Hepatol. 26 : 894-903 ;
Llorent 等人 (1996) J.Hepatol. 24 : 555-563 ; 美國專利
第 5,082,659 號 ; 歐洲專利申請案 EP 294,160 ; 美國專利
第 4,806,347 號 ; Balish 等人 (1992) J. Infect. Diseases
166 : 1401-1403 ; Katayama 等人 (2001) J. Viral
Hepatitis 8 : 180-185 ; 美國專利第 5,082,659 號 ; 美國專
利第 5,190,751 號 ; 美國專利第 4,806,347 號 ; Wandl 等人
(1992) Br. J. Haematol. 81 : 516-519 ; 歐洲專利申請案
第 294,160 號 ; 加拿大專利第 1,321,348 號 ; 歐洲專利申
請案第 276,120 號 ; Wandl 等人 (1992) Sem. Oncol. 19 :
88-94 ; Balish 等人 (1992) J. Infectious Diseases 166 :
1401-1403 ; Van Dijk 等人 (1994) Int. J. Cancer 56 :
262-268 ; Sundmacher 等人 (1987) Current Eye Res. 6 :
273-276 ; 美國專利第 6,172,046 ; 6,245,740 ; 5,824,784 ;
5,372,808 ; 5,980,884 號 ; 公開之國際專利申請 WO
96/21468 ; WO 96/11953 ; WO 00/59929 ; WO 00/66623 ;
WO 2003/064416 ; WO 2003/064455 ; W02003/064456 ;
WO 97/06804 ; WO 98/17679 ; WO 98/22496 ; WO
97/43310 ; WO 98/46597 ; WO 98/46630 ; WO 99/07733 ;
WO 99/07734, WO 00/09543 ; WO 00/09558 ; WO 99/38888
; WO 99/64442 ; WO 99/50230 ; WO 95/33764 ; Torre 等
人 (2001) J. Med. Virol. 64 : 455-459 ; Bekkering 等人 (2001) J. Hepatol. 34 : 435-440 ; Zeuzem 等人 (2001)
Gastroenterol. 120 : 1438-1447 ; Zeuzem (1999) J.

(5)

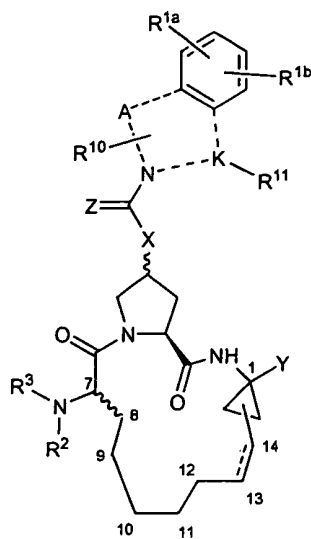
Hepatol. 31 : 61-64 ; Keeffe 和 Hollinger (1997) Hepatol. 26 : 101S-107S ; Wills (1990) Clin. Pharmacokinet. 19 : 390-399 ; Heathcote 等人 (2000) NewEngl. J. Med. 343 : 1673-1680 ; Husa 和 Husova (2001) Bratisl. Lek. Listy 102 : 248-252 ; Glue 等人 (2000) Clin. Pharmacol. 68 : 556-567 ; Bailon 等人 (2001) Bioconj. Chem. 12 : 195-202 ; 和 Neumann 等人 (2001) Science 282 : 103 ; Zalipsky (1995) Adv. Drug Delivery Reviews S. 16, 157-182 ; Mann 等人 (2001) Lancet 358 : 958-965 ; Zeuzem 等人 (2000) New Engl. J. Med. 343 : 1666-1672 ; 美國專利第 5,633,388 ; 5,866,684 ; 6,018,020 ; 5,869,253 ; 6,608,027 ; 5,985,265 ; 5,908,121 ; 6,177,074 ; 5,985,263 ; 5,711,944 ; 5,382,657 ; 和 5,908,121 號 ; Osborn 等人 (2002) J. Pharmacol. Exp. Therap. 303 : 540-548 ; Sheppard 等人 (2003) Nat. Immunol. 4 : 63-68 ; Chang 等人 (1999) Nat. Biotechnol. 17 : 793-797 ; Adolf (1995) Multiple Sclerosis 1 Suppl. 1 : S44-S47 ; Chu 等人 , Tet. Lett. (1996) , 7229-7232 ; Ninth Conference on Antiviral Research, Urabandai, Fukyshima, Japan (1996) (Antiviral Research, (1996) , 30 : 1, A23 (abstract 19)) ; Steinkuhler 等人 , Biochem., 37 : 8899-8905 ; Ingallinella 等人 , Biochem., 37 : 8906-8914 。

【發明內容】

(6)

發明概述

包含在本發明的範圍中的是式 I 之化合物：



(I)

其中：

- (a) R^1 各自獨立地為 H、鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_6 或 10 芳基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、苯氧基、硫苯氧基、 SO_2NRSR^6 ， $NHC(O)R^5$ ， $NHC(O)NR^5R^6$ ， $NHC(S)NR^5R^6$ ， NR^5R^6 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ ， $C(O)NR^5R^6$ ， SO_mR^5 或 $NHSO_2R^5$ ；該噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和噁唑基在 R^{1a} 和 R^{1b} 之定義中任意經高至二個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基

(8)

任意地經鹵基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基或苯基取代一至三次，或 R^4 為 C_6 或 10 芳基，其任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；或 Y 為一種羧酸或其醫藥上可接受的鹽或酯；

(f) $m = 0, 1$ 或 2 ；

(g) $X = O, NH$ 或 NR ；和

(h) $Z = O$ 或 S 。

包含在本發明範圍內的是醫藥組成物，其包含式 I 之化合物（例如，式 I-VII），或其治療上可接受的鹽或酯的 NS3 抑制劑，與醫藥上可接受的載體摻和。也包括者為式 I 化合物（例如，式 1-VII 之任何醫藥上可接受的前藥衍生物，其中前藥能夠提供增加之胃腸或肝吸收。

也提供的是一種治療有肝炎 C 病毒感染的病人之方法，其包含將治療有效量的式 I 化合物，或其治療上可接受的鹽或酯，或如上所述之醫藥組成物投予至該病人。

進一步提供的是一種療有肝炎 C 病毒感染的病人之方法，其包含將某量的 I 化合物，或其治療上可接受的鹽或酯，或包含式 I 化合物之醫藥組成物，與在病人中有效達成維持的病毒反應的量之一或多種額外抗病毒劑（等）組合投予至該病人。

(9)

定義

如使用在本文中，術語“肝臟纖維化”，在本文中可與“肝纖維化”交換使用，係指在可發生在慢性肝炎感染的上下文中之肝中疤痕組織的生長。

該等術語“人”、“宿主”、“患者”和“病人”在本文中可交換使用，且係指哺乳動物，包括（但不限制於）靈長類，包括猴子和人。

如使用在本文中，術語“肝功能”係指肝的正常功能，包括（但不限制於）合成功能，包括（但不限制於）蛋白質的合成例如血清蛋白質（例如，白蛋白、凝血因子、鹼性磷酸酶、胺基轉移酶等（例如、丙胺酸轉胺基酶、天門冬胺酸酯轉胺基酶）、5'-核苷酶、 γ -穀胺醯胺基轉肽酶等）、膽紅素（bilirubin）之合成、膽固醇的合成和膽汁酸的合成；肝新陳代謝的功能，包括（但不限制於）醣代謝、胺基酸和氮代謝、激素新陳代謝和脂類代謝；外源性藥物的解毒作用；血液動力學功能，包括內臟和門靜脈的血液動力學；等等。

術語“維持之病毒的反應”（SVR；也稱為“維持反應”或“持久反應”），如使用在本文中，係指個體對 HCV 感染之治療制度的反應，依照血清 HCV 最小滴定量。通常，“維持之病毒反應”係指在治療停止之後經過至少約一個月，至少約二個月，至少約三個月，至少約四個月，至少約五個月，或至少約六個月之週期於病人之血清中沒有可

(10)

檢測的 HCV RNA（例如，每毫升血清少於約 500，少於約 200 或少於約 100 基因組複製）。

“治療失敗病人”如使用在本文中通常係指對 HCV 之先前治療不反應（稱為“非反應者”）或最初對 HCV 之先前治療反應但其治療反應不被維持（稱為“復發者”）的 HCV-傳染病人。先前治療通常可包括以 IFN- α 單一藥物治療處理或 IFN- α 合併藥物治療之治療，其中合併藥物治療可包括 IFN- α 和抗病毒劑例如利巴韋林的投予。

如使用在本文中，該等術語“治療（treatment）”、“治療（treating）”，等等，係指獲得所要的藥理及/或生理的效果。效果依照完全地或部份地預防疾病或其症狀可為預防性的及/或依照部份地或完全地治癒疾病及/或歸因於疾病之副作用可為治療性的。

“治療”，如使用在本文中，涵蓋任何哺乳動物（特別是人）之疾病的治療，且包括：（a）預防發生在易罹患但是還沒有診斷患有該疾病的患者之疾病；（b）抑制疾病，也就是，制動的其發展；和（c）減輕疾病，也就是，造成疾病的退化。

該等術語“人”、“宿主”、“患者”和“病人”在本文中可交換使用，且係指哺乳動物，包括（但不限制於）鼠科動物、猴子、人、哺乳動物的家畜、哺乳動物突變動物和哺乳動物寵物。

“特定匹非尼度（Pirfenidone）同系物”，和其所有文法變體，係指且限制於顯示於表 1 中之各個和每個之匹非

(11)

尼度同系物。

如使用在本文中，術語“類型 I 干擾素受體促動劑”係指任何天然發生或非天然發生之人類類型 I 干擾素受體的配位體，其經由受體結合到和造成信號轉換。類型 I 干擾素受體促動劑包括干擾素，包括天然發生之干擾素、修正之干擾素、合成干擾素、聚乙二醇化干擾素、包含干擾素和雜蛋白質之融合蛋白質、shuffled 干擾素；干擾素受體之特異性抗體；非肽化學促動劑；等等。

如使用在本文中，術語“類型 II 干擾素受體促動劑”係指任何天然發生或非天然發生之人類類型 II 干擾素受體的配位體，其經由受體結合到和造成信號轉換。類型 II 干擾素受體促動劑包括原人類干擾素- γ 、重組子 IFN- γ 種類、糖基化 IFN- γ 種類、聚乙二醇化 IFN- γ 種類、修正或變化的 IFN- γ 種類，IFN- γ 種類溶解蛋白質、干擾素受體之特異性抗體、非肽化學促動劑；等等。

如使用在本文中，術語“一類型 III 干擾素受體促動劑”係指任何天然發生或非天然發生之人類 IL-28 受體 α (“IL-28R”) 的配位體，其胺基酸序列由後述 Sheppard 等人，下述，其經由受體結合到和造成信號轉換。

如使用在本文中，術語“干擾素受體促動劑”係指類型 I 干擾素受體促動劑、類型 II 干擾素受體促動劑或類型 III 干擾素受體促動劑。

術語“劑量事件”如使用在本文中係指抗病毒劑投予需要其之病人，該事件可包含從藥物分配裝置釋放一或多種

(12)

抗病毒劑。因此，術語“劑量事件”，如使用在本文中包括（但不限制於）連續遞送裝置（例如，泵或其他的控制釋放注射系統）；和單一皮下注射接著連續遞送系統的安裝。

“連續遞送”如使用在本文中（例如，在“連續遞送物質到組織”的上下文中）意謂藥物移動到遞送位置，例如，以提供所要量的物質遞送進入組織經過一段所選擇時間之方式進入組織，其中所選擇時間之期間病人每分鐘收到約相同量的藥物。

“控制釋放”如使用在本文中（例如，在“控制藥物釋放”上下文中）意謂包含物質（例如，類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑，例如， $\text{IFN-}\alpha$ ）的釋放以選擇或者可控制之速率、間隔及/或量投予，其不被使用的環境實質上影響。“控制釋放”因此包含（但不一定限制於）實質上連續的遞送，及樣本遞送（例如，間歇遞送一段以規則或不規則之時間中斷之時段）。

“樣本化”或“暫時”如使用在藥物遞送的上下文中意謂以樣本化，通常為實質上規則樣本化，遞送藥物經過預先選擇的時段（例如，除了與例如快速濃注有關的週期之外）。“樣本化”或“暫時”藥物遞送意謂包含藥物遞送以增加、減退、實質上固定或脈動的速率或速率之範圍（例如，每一位時間藥物的量，或單位時間之藥物調配物的體積），和進一步包含連續或實質上連續，或慢性的遞送。

術語“控制藥物遞送裝置”意謂包含任何的裝置，其中

(13)

藥物或包含在其中之其他需要物質的釋放（例如，速率，釋放的時間）被裝置本身控制或決定且其不被使用的環境實質上影響，或以在使用的環境中可重覆生產的速率釋放。

“實質上連續”如使用在例如“實質上連續灌注”或“實質上連續遞送”的上下文中意謂係指以實質上不間斷之方式遞送藥物經過預先選擇之藥物遞送的週期，其中在預先選擇的週期中病人於任何 8 小時間隔期間收到藥物的量從不跌到零。此外，“實質上連續”藥物遞送也可包含以實質上固定之預先選擇的速率或速率之範圍遞送藥物（例如，每一位時間藥物的量，或單位時間之藥物調配物的體積），其對於預先選擇週期的藥物遞送實質上不中斷的。

“實質上穩定態”如使用在可以時間之函數改變的生物參數之上下文中，其意謂生物參數顯現經過時間過程之實質上固定的值，以致於在時間過程（AUCShr）期間任何 8 小時週期之時間的函數之生物參數的值定義之曲線下的面積是不大於約 20% 以上或約 20% 以下，和較佳不大於約 15% 以上或約 15% 以下，和更佳不大於約 10% 以上或約 10% 以下之在時間過程（AUC8hr 平均）期間在 8 小時週期之生物參數的曲線下的平均面積。AUC 8hr 平均定義為在經過整個時間過程（AUC 總計）生物參數的曲線之下的面積除以時間過程中 8 小時間隔的數目（t 總計 1/3 天）之商（q），也就是， $q = (\text{AUC 總計}) / (t \text{ 總計 } 1/3 \text{ 天})$ 。例如，在藥物的血清濃度之上下文中，在時間過程中藥

(14)

物的血清濃度維持在實質上穩定態，當在時間過程期間（AUC 8hr 平均）藥物經過 8 小時週期（AUC 8hr）的血清濃度之曲線下的面積不大於在時間過程期間（AUC 8hr 平均）藥物經過 8 小時週期（AUC 8hr）的血清濃度之曲線下的平均面積之約 20% 以上，或約 20% 以下，也就是，AUC 8hr 不大於藥物經時間過程的血清濃度之 AUC 8hr 平均之 20% 以上或約 20% 以下。

在進一步明本發明之前，應了解本發明不限制於特別描述之具體實施例中，當然，同樣地可改變。也應了解本文中所使用之語只是為了描述特別具體實施例，且不意欲限制，因為本發明的範圍將只被所附申請專利範圍限制。

其中提供值的範圍，應了解每間隔值，至下限的單位中的十分之一，除非上下文清楚地指示，在所述範圍內之範圍和任何其他所述或間隔值的上限和下限之間的包含在本發明內。這些可獨立包含在比較小範圍之內較小範圍的上限和下限也包含在本發明中，任何明確地排除限度在所述範圍內。在所述範圍一或兩個限度之情形中，排除該等包括限度之一或兩個之範圍也包含在本發明中。

除非另有定義，否則所有使用在本文中之技術和科學術語具有與本發明所屬的技術的平常技術者所一般了解者相同的意義。雖然與本文所述者相似的或同等之任何方法和材料也可使用在本發明的實務或測試中，現在描述該等較佳方法及材料。所有在本文所述之出版品以引用之方式合併在本文中以揭示或描述與所列出版品有關之方法及材

(15)

料。

應注意如使用在本文和所附的申請專利範圍中，“一”、“和”，及“該”包括複數指示，除非在上下文中清楚地指示。因此，例如，指示“一方法”包括多數的該等方法，及指示“一劑量”包括指示一或多的劑量及其該熟習該技藝者已知同等物，等等。

在本文所討論的出版品只提供其在本申請申請日之前
的揭示。在本文中沒有被解釋為該等出版品是本發明先前
技藝發明的許可。進一步地，所提供的公開之日期可與實
際開日日期不同，其可需要被獨立地確認。

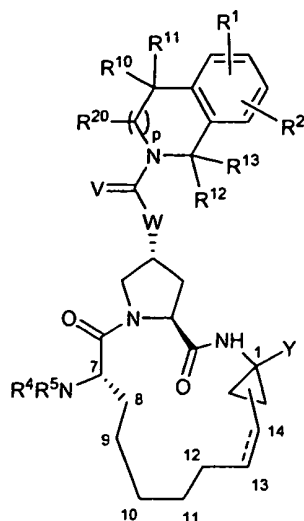
發明的詳細說明

本發明提供式 I 之化合物，以及包含任何式 I 化合物
之醫藥組成物和調配物。標的化合物可使用治療 HCV 感
染和其他的失調，如下述所討論。

組成物

本發明提供該等具有通式 I 之化合物：

(16)



其中：

- (a) R^1 和 R^2 各自獨立地為 H、鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_6 或 10 芳基、吡啶基、嘧啶基，噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、苯氧基、硫苯氧基、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $NHC(O)NR^6R^7$ 、 $NHC(S)NR^6R^7$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 NR^6R^7 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $NHC(O)R^8$ 、 $NHC(O)OR^8$ 、 SO_mR^8 、 $NHS(O)_2R^8$ 、 $OCH_nNR^6R^7$ 或 OCH_nR^{16} ，其中 R^{16} 為咪唑基或吡唑基；該噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和噁唑基在 R^1 和 R^2 之定義中任意經高至二個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；該 C_6 或 10 芳基、吡啶基

(19)

(h) R^{10} 和 R^{11} 各自獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_6 或 10 芳基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 或 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部任意地經鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或苯基取代一至三次；或 R^{14} 為 C_6 或 10 芳基，其任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；該 C_6 或 10 芳基，在 R^{10} 和 R^{11} 的定義中任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；或 R^{10} 和 R^{11} 與他們所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基；或 R^{10} 和 R^{11} 合併成 O；

(i) $p = 0$ 或 1 ；

(j) R^{12} 和 R^{13} 各自獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_6 或 10 芳基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 或 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 為 H、

(21)

烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；該 C_6 或 10 芳基，在 R^{12} 和 R^{13} 的定義中任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；

(l) $n = 0-4$ ；

(m) V 選自 O、S 或 NH；

(n) 當 V 為 O 或 S 時，W 選自 O、 NR^{15} 或 CR^{15} ；當 V 為 NH 時，W 選自 NR^{15} 或 CR^{15} ，其中 R^{15} 為 H、

C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基或任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基取代；

(o) 虛線表示任意的雙鍵；

(p) R^{21} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部任意經鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基或苯基取代一至三次；或 R^{21} 為 C_6 或 10 芳基，其任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；或 R^{21} 為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、苯氧基或硫苯氧

(29)

基取代之 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 或 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部任意經鹵基、氰基、硝基、羥基或 C_{1-6} 烷氧基或苯基取代一至三次；或 R^{14} 為 C_6 或 10 芳基，其任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；該 C_6 或 10 芳基，在 R^{12} 和 R^{13} 的定義中任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；

(h) W 選自 O 或 NH；

(i) 虛線表示任意的雙鍵。

本發明提供該等具有通式 IX 之化合物：

(31)

基取代之 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 或 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部任意經鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或苯基取代一至三次；或 R^{14} 為 C_6 或 10 芳基，其任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；該 C_6 或 10 芳基，在 R^{12} 和 R^{13} 的定義中任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；

(h) W 選自 O 或 NH；

(i) 虛線表示任意的雙鍵；和

(j) 其中 Z 為一種稠合或附加芳基雜芳基環系。

本發明進一步地提供組成物，包括醫藥組成物，其包含通式 I-VII 的化合物，和其鹽、酯或其他的衍生物。標的醫藥組成物包含標的化合物；和醫藥上可接受的賦形劑。廣泛的醫藥上可接受的賦形劑在該技藝中為已知且不需要在本文中詳細地討論。醫藥上可接受的賦形劑已充足地描述在各種出版品中，包括，例如，A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 第

(32)

20 版，Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel 等人編輯，第 7 版，Lippincott, Williams, & Wilkins; and Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe 等人編輯，第 3 版，Amer. Pharmaceutical Assoc.。

醫藥上可接受的賦形劑，例如媒液、佐藥、載體或稀釋劑，可容易地公開獲得。而且，醫藥上可接受輔助物質，例如 pH 調節和緩衝劑、張力 (tonicity) 調節劑、安定劑、濕潤劑等等，可容易地公開獲得。

在許多具體實施例中，標的化合物抑制肝炎病毒 C (HCV) 蛋白酶 NS3 的酵素活性。標的化合物是否抑制 HCV NS3 可使用任何已知的方法容易地測定。典型的方法包括測定包含 NS3 識別部位之 HCV 聚蛋白質或其他多肽是否在該藥劑存在下被 NS3 裂解。在許多具體實施例中，標的化合物抑制 NS3 的酵素活性至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或更多，與化合物不存在下之 NS3 的酵素活性比較。

在許多具體實施例中，標的化合物抑制具有小於約 50 μ M 之 IC₅₀ 之 HCV NS3 蛋白酶的酵素活性，例如，標的化合物抑制小於約 40 μ M，少於約 25 μ M，少於約 10 μ M，少於約 1 μ M，少於約 100 nM，少於約 80 nM，少於約

(33)

60 nM，少於約 50 nM，少於約 25 nM，少於約 10 nM，或少於約 1 nM，或更少之 HCV NS3 蛋白酶的酵素活性。

在許多具體實施例中，標的化合物抑制 HCV 病毒複製。例如，標的化合物抑制 HCV 病毒複製至少約 10%，至少約 15%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或至少約 90%，或更多，與在化合物不存在下之 HCV 病毒複製比較。標的化合物是否抑制 HCV 病毒複製可使用該技藝已知的方法測定，包括活體外病毒複製化驗。

治療肝炎病毒感染

本文所述之方法和組成物通常可使用於治療 HCV 感染。

標的方法是否有效治療 HCV 感染可藉由病毒負載的減少，到血清血轉換（seroconversion）之時間的減少（在病人血清中不可檢測之病毒）、病毒對治療的持續反應之速率的增加、臨床結果的罹病率或死亡率罹病率或疾病反應其他指示器測定。

一般，式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的有效量為對有效減少病毒負載或達成病毒對治療的持續反應的量。

標的方法是否有效治療 HCV 感染可藉由測量病毒負載，或藉由測量與 HCV 感染有關的參數，包括（但不限

(34)

制於) 肝纖維化、血清轉胺酶含量的提高和肝中的壞死性發炎活性測定。肝纖維化的指示器詳細地討論於下文中。

該方法包括投予有效量的式 I 之化合物，任意地與有效量的一或多種額外抗病毒劑組合。在一些具體實施例中，式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的有效量為有效減少病毒最小滴定量至不可檢測之含量的量，例如，減少至約 1000 到約 5000，減少至約 500 到約 1000，或減少至約 100 到約 500 基因組複製/毫升血清。在一些具體實施例中，式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的有效量為有效減少病毒負載至低於 100 基因組複製/毫升血清的量。

在一些具體實施例中，式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的有效量為有效達成個體血清中的病毒之最小滴定量的 1.5-log、2-log、2.5-log、3-log、3.5-log、4-log、4.5-log，或 5-log 減少的量。

在許多具體實施例中，式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的有效量為有效達成持續病毒反應的量，例如，治療的停止之後至少約一個月，至少約二個月，至少約三個月，至少約四個月，至少約五個月，或至少約六個月之週期在病人血清中沒有發現可檢測的 HCV RNA（例如，每毫升血清少於約 500，少於約 400，少於約 200 或少於約 100 基因組複製）。

如上所示，標的方法是否有效治療 HCV 感染可藉由測量與 HCV 感染有關的參數，例如肝纖維化測決定。測

(35)

定肝纖維化程度的方法詳細地討論於下文中。在一些具體實施例中，肝纖維化的血清標記的含量指示肝纖維化的程度。

作為非限制例，使用標準化驗測量血清丙胺酸胺基轉移酶（ALT）的含量。一般，小於約 45 國際單位之 ALT 含量被認為是正常。在一些具體實施例中，式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的有效量為有效減少 ALT 含量到小於約 45 IU/毫升血清的量。

式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的治療有效量為有效減少肝纖維化的標記之血清含量至少約 10%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 55%，至少約 60%，至少約 65%，至少約 70%，至少約 75%，或至少約 80%，或更多的量，與未經治療處之個體或與安慰劑-治療之個體中的標記含量比較。測量血清標記方法包括免疫學基本方法，例如，酵素連結免疫吸收測定（ELISA）、放射免疫化驗等等，使用對所給予之血清標記具特異性之抗體測定。

在許多具體實施例中，式 I 之化合物和額外抗病毒劑的有效量為協乘量。如使用在本文中，式 I 化合物之和額外抗病毒劑“協乘組合”或“協乘量”為有效治療或預防治療 HCV 感染大於從（i）當以單一藥物治療之相同劑量投予時，式 I 化合物的治療或預防利益和（ii）當以單一藥物治療之相同劑量投予時，額外抗病毒劑的治療或預防利益

(36)

之簡單加成組合可預知或預期的治療結果之增加的改善。

在本發明的一些具體實施例中，選擇量的式 I 化合物和選擇量的額外抗病毒劑當使用於疾病之合併藥物治療時是有效的。因此，本發明包含（1）其中當使用於疾病之合併藥物治療時，選擇量的額外抗病毒劑提高選擇量的式 I 化合物之治療利益的制度，其中選擇量的額外抗病毒劑當使用於疾病之單一藥物治療時沒有提供治療利益，（2）其中當使用於疾病之合併藥物治療時，選擇量的式 I 化合物提高選擇量的額外抗病毒劑之治療利益的制度，其中選擇量的式 I 化合物當使用於疾病之單一藥物治療時沒有提供治療利益，和（3）其中當使用於疾病之合併藥物治療時，選擇量的式 I 化合物和選擇量的額外抗病毒劑提供治療利益的制度，其中各選擇量的式 I 化合物和選擇量的額外抗病毒劑當使用於疾病之單一藥物治療時分別沒有提供治療利益。如使用在本文中，式 I 化合物和額外抗病毒劑的“協乘有效量”，和其文法同等物，應了解包括上述任何（1）-（3）所包含的任何制度。

纖維化

本發明提供治療肝纖維化（包括由 HCV 感染產生或與 HCV 感染有關之肝纖維化的形式）之方法，通常包括投予治療量之式 I 化合物，和任意地一或多種之額外抗病毒劑。有效量的式 I 化合物，有和沒有一或多種之額外抗病毒劑，和劑量制度，如下述討論。

(37)

使用式 I 化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的治療否有效減少肝纖維化係藉由許多用於測量肝纖維化和肝功能之任何已確立的技術測定。肝纖維化減少係藉由分析肝生檢樣品測定。肝生檢的分析包含評估二主要成分：由作為嚴重性和前進疾病活性的測量之等級評估的壞死性發炎和以長期疾病前進之反射的“階段”評估之纖維化的損害和實質或血管改造。參見，例如，Brunt (2000) Hepatol. 31: 241-246；和 METAVIR (1994) Hepatology 20: 15-20。根據肝生檢的分析，指定得分。存在許多標準化計分系統，其提供纖維化的程度和嚴重性之定量評估。這些包括 METAVIR、Knodel、Scheuer、Ludwig 和 Ishak 計分系統。

METAVIR 計分系統係根據肝生檢的各種特徵之分析，包括纖維化（門脈纖維化、centriobular 纖維化和肝硬化）；壞死（粥狀和肝小葉壞死、嗜酸（acidophilic）縮回和氣脹變性）；發炎（門脈道發炎，門脈淋巴凝聚和門脈發炎之分佈）；膽道改變；和 Knodel 指數（周邊壞死、肝小葉壞死、門脈發炎、纖維化和全部疾病活性的得分）。METAVIR 系統中的每個階段之定義如下：得分：0，沒有纖維化；得分：1，門脈道星狀擴大但沒有中隔形成；得分：2，門徑路擴大且有稀少中隔形成；得分：3，很多中隔而沒有肝硬化；和得分：4，肝硬化。

Knodel 氏計分系統，也稱為肝炎活性指數，根據得分樣將品分成四類之組織特徵：I. 周邊及/或橋連壞死；

(38)

II. 肝小葉內變性和局部壞死；III. 門脈發炎；和 IV. 纖維化。在 Knodell 分級系統中，得分如下：得分：0，無纖維化；得分：1，中度纖維化（纖維門脈區擴大）；得分：2，中度纖維化；得分：3，嚴重纖維化（橋連纖維化）；和得分：4，肝硬化。得分較愈高，肝組織損害也愈嚴重。Knodell (1981) Hepatol. 1: 431。

在 Scheuer 計分系統中，得分如下：得分：0，沒有纖維化；得分：1，擴大，纖維化門脈道；得分：2，周邊或門脈-門脈中隔，但是原結構；得分：3，具有結建歪曲的纖維化，但是沒有明顯的肝硬化；得分：4，很可能的或明確的肝硬化。Scheuer (1991) J. Hepatol. 13: 372。

Ishak 計分系統描述在 Ishak (1995) J. Hepatol. 22: 696-699。階段 0，沒有纖維化；階段 1，一些門靜脈區纖維擴大，有或沒有短纖維中隔；階段 2，大部分の間門脈區之纖維擴大，有或沒有短纖維中隔；階段 3，大部分門脈區之纖維擴大具有偶發的門脈到門脈（P-P）橋連；階段 4，具顯著橋連（P-P）的門脈區和門脈-中央（P-C）的纖維擴大；階段 5，具有偶發之節的顯著橋連（P-P 及 / 或 P-C）（不完全肝硬化）；階段 6，肝硬化，有希望或明確的。

抗纖維化治療之利益也可藉由使用 Child-Pugh 計分測量和評估，其包含根據血清膽紅素含量、在基於反常水平，血清白蛋白含量、凝血蛋白（prothrombin）時間、腹水之存在和嚴重性和腦病之存在和嚴重性之不正常的多成分

(39)

點數系統。根據這些參數不正常之存在和嚴重性，病人可放置在三種臨床疾病的增加的嚴重性之分類中的一種：A、B 或 C。

在一些具體實施例中，式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的治療有效量為產生根據治療肝生檢之前和之後的纖維化階段之一個單位或更多的變化之量。在特別具體實施例中，式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，治療的有效量減少肝纖維化在 METAVIR、Knodell、Scheuer、Ludwig 或 Ishak 計分系統中的至少一單位。

二級，或間接，肝功能的指數也可用於評估使用化合物治療之功效。也測量根據肝纖維化的膠原及/或血清標記的特性染色之肝纖維化定量程度的 Morphometric 電腦化半自動評估作為標的治療方法之功效的指示。肝功能二級指標包括（但不限制於）血清轉胺酶含量、凝血蛋白（prothrombin）時間、膽紅素、血小板數、門靜脈壓力、白蛋白含量、和 Child-Pugh 計分的評估。

式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的有效量為有效增加肝功能指數至少約 10%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 55%，至少約 60%，至少約 65%，至少約 70%，至少約 75%，或至少約 80%，或更多的量，與未經治療之個體或與安慰劑-治療之個體的肝功能指數比較。熟習該技藝者可使用標準化驗方

(40)

法容易地測量該等肝功能的指數，其許多商品，和何行使用於臨床設定中。

也可測量肝纖維化的血清標記作為標的處理方法之功效的指示。肝纖維化的血清標記包括（但不限制於）透明質酸酯-N-端前膠原 III 肽、類型 IV 膠原之 7S 區域、前膠原 I 肽之 C-端及層黏連蛋白（laminin）。肝纖維化之額外生物化學標記包括 α -2-巨球蛋白、結合球蛋白、球蛋白、脫輔基脂蛋白 A 和 γ 穀胺醯基轉移肽酶。

式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的治療有效量為對減少肝纖維化之標記的血清含量被至少約 10%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 55%，至少約 60%，至少約 65%，至少約 70%，至少約 75%，或至少約 80%，或更多的量，與未經治療之個體或與安慰劑-治療之個體中的標記含量比較。熟習該技藝者可使用標準化驗方法容易地測量該等肝纖維化的血清標記，其許多商品，和何行使用於臨床設定中。測量血清標記方法包括以免疫為基礎的方法，例如，連結免疫吸收測定（ELISA）、放射性免疫測定，等等，使用對所給予之血清具有特異性之抗體。

功能肝預備品的定量測試也可用於評估以干擾素受體促動劑和匹非尼度（或匹非尼度同系物）治療的功效。這些包括：靛氰（indocyanine）綠色清除（ICG）、半乳糖消除容量（GEC）、胺基呼吸測試（ABT）、胺基普林（

(41)

Pyrine) 清除、單乙基甘胺酸-xylidide (MEG-X) 清除和咖啡因清除。

如使用在本文中，“與肝之肝硬化有關之併發症”係指代償官能衰敗 肝疾病的後餘症，也就是，在肝纖維化之後發生和由於肝纖維化發展的結果，且包括（但其不限制於）腹水、靜脈曲張所致的流血、門脈高血壓、黃疸、前進型肝缺乏、腦病、肝細胞癌、需要肝移植之肝衰竭和肝相關的死亡率。

式 I 化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，之治療有效量為有效減少與肝的肝硬化有關之疾病的發生率（例如，個將會發展之可能）至少約 10%，至少約 20%，至少約 25%，至少約 30%，至少約 35%，至少約 40%，至少約 45%，至少約 50%，至少約 55%，至少約 60%，至少約 65%，至少約 70%，至少約 75%，或至少約 80%，或更多之量，與未經治療之個體或與安慰劑-治療之個體中比較。

以式 I 化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，之治療是否有效減少與肝的肝硬化有關的疾病之發生率可由熟習該技藝者容易地測定。

肝纖維化之減少增加肝功能。因此，本發明提供一種增加肝功能之方法，其通常包括投予治療有效量的式 I 化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑。肝功能包括（但不限制於）蛋白質例如血清蛋白質（例如，白蛋白、凝血因子、鹼性磷酸、胺基轉移酶（例如，丙胺酸轉胺酶，門

(42)

冬氨酸鹽轉胺酶)的合成, 5'-核苷酶、 γ -穀胺醯胺基轉移肽等)、膽紅素的合成、膽硬脂醇的合成和膽汁酸的合成; 肝代謝的功能包括(但不限制於)醣代謝、胺基酸和氮代謝、激素代謝和脂類代謝; 外生藥物的解毒作用; 血液流動功能, 包括內臟和門靜脈血液流動; 等等。

肝功能之是否增加可由使用已建立之肝功能測試熟習該技藝者容易地測定。因此, 肝功能的標記之合成例如白蛋白、鹼性磷酸、丙胺酸轉胺酶、天門冬胺酸酯轉胺酶、膽紅素, 等等, 可藉由使用標準免疫和酵素化驗測量血清中的這些標記含量評估。內臟循環和門靜脈血液流動可藉由使用測量標準的方法以門靜脈的楔壓及/或阻力測量。代謝功能可藉由測量血清的氮含量測量。

被肝正常地分泌的血清蛋白質是否在正常範圍可藉由使用標準免疫和酵素化驗測量該等蛋白質的含量測定。熟習該技藝者知道該等血清蛋白質之正常範圍。下列為非限制例。

丙胺酸轉胺酶的正常含量為每毫升血清約 45 IU。天門冬胺酸酯轉胺酶的正常含量為每毫升血清從約 5 到約 40 個單位。使用標準化驗測量膽紅素。膽紅素的正常含量通常為少於約 1.2 毫克/dL。含量使用標準的化驗測量血清白蛋白。血清白蛋白的正常含量從約 35 到約 55 克/升之範圍。使用標準的化驗測量凝血蛋白 (prothrombin) 之延長時間。正常凝血蛋白時間長於控制組小於約 4 秒。

式 I 之化合物, 和任意地一或多種額外抗病毒劑, 的

(43)

治療有效量為有效增加肝功能至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或更多之量。例如，式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的治療有效量為減少肝功能的血清標記之提高含量至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或更多之量，或減少肝功能之血清標記含量至正常範圍內之量。式 I 之化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑，的治療有效量也為有效增加肝功能的血清標記之減少含量至少約 10%，至少約 20%，至少約 30%，至少約 40%，至少約 50%，至少約 60%，至少約 70%，至少約 80%，或更多，或增加肝功能之血清標記含量至正常範圍內之量。

類型 I 干擾素受體促動劑

在任何上述方法中，在一些具體實施例中投予類型 I 干擾素受體促動劑。類型 I 干擾素受體促動劑包括 IFN- α ；IFN- β ；IFN- τ ；IFN- ω ；對類型 I 干擾素受體具特異性之抗體促動劑；和任何類型 I 干擾素受體的其他促動劑，包括非多肽促動劑。

干擾素 - α

任何已知的 IFN- α 使用於本發明中。術語“干擾素 - α ”如使用在本文中係指抑制病毒複製和細胞增殖和調節免

(44)

疫反應的相關多肽之家族。術語“IFN- α ”包括天然發生之 IFN- α ；合成 IFN- α ；衍生的 IFN- α （例如，PEG 基化 IFN- α 、糖基化 IFN- α ，等等）；和天然發生或合成 IFN- α 的同系物；基本上任何具有抗病毒性質的 IFN- α ，如天然發生之 IFN- α 所述。

適當的 α -干擾素包括（但不限制於）天然發生之 IFN- α （包括（但不限制於）天然發生之 IFN- α 2a、IFN- α 2b）；重組子干擾素 α -2b 例如得自 Kenilworth, N.J. 之 Sobering 公司的 Intron-A 干擾素；重組子干擾素 α -2a 例如得自 Hoffmann-La Roche, Nutley, N. J. 的 Roferon 干擾素；重組子干擾素 α -2C 例如得自 Ridgefield, Conn. 之 Boehringer Ingelheim 藥劑公司的 Berofer α -2 干擾素；干擾素 α -n1，天然 α -干擾素的純化摻合物例如得自日本 Sumitomo 的 Sumiferon -或得自英國倫敦 Glaxo-Wellcome 公司的 Wellferon 干擾素 α -n1 (INS)；和干擾素 α -n3，一種由干擾素科學製造之天然 α -干擾素的混合物和得自 Norwalk, Conn. 之 Purdue Frederick 公司的 Alferon 商標名。

術語“IFN- α ”也包含復合 (consensus) IFN- α 。復合 IFN- α （也稱為“CIFN”和“IFN-con”和“復合干擾素”）包含但不限於揭示在美國專利第 4,695,623 和 4,897,471 號中指定為 IFN-con1、IFN-con2 和 IFN-con3 之胺基酸序列；和藉由天然發生的干擾素 α 之復合序列的測定定義之復合干擾素（例如，Infergen®、InterMune，公司，Brisbane

(45)

, Calif.) 。

IFN-con1 為 Infergen alfacon-1 產物中的復合干擾素試劑。Infergen®復合干擾素產物在本文中係指其商標名 (Infergen®) 或它總稱名 (干擾素 alfacon-1) 。編碼 IFN-con 之 DNA 序列可如上述的專利所述或其他標準方法合成。CIFN 的使用特別感興趣。

也適合使用於本發明者為包含 IFN- α 和雜多肽之融合多肽。適當的 IFN- α 融合多肽包括 (但不限制於) Albuferon- α TM (一種人類白蛋白和 IFN- α 的融合產物; 人類基因組科學; 參見, 例如, Osborn 等人, (2002) J. Pharmacol. Exp. Therap. 303: 540-548) 。也適合使用於本發明者為 IFN- α 的基因重組 (shuffled) 形式。參見, 例如, Masci 等人, (2003) Curr. Oncol. Rep. 5: 108-113。

PEG 基化干擾素 - α

術語“IFN- α ”也包含 IFN- α 的衍生物, 其被衍生的 (例如, 用化學修正) 以改變某些性質例如血清半生期。同樣地, 術語“IFN- α ”包括糖基化 IFN- α ; 以聚乙二醇衍生的 IFN- α

(“PEG 基化 IFN- α ”) 等等。PEG 基化 IFN- α , 和其製造方法, 討論在, 例如, 美國專利第 5,382,657; 5,981,709; 和 5,951,974 號中。PEG 基化 IFN- α 包含 PEG 和任何上述 IFN- α 分子之結合物, 包括 (但不限制於) 結

(46)

合到干擾素 α -2a 之 PEG (Roferon, Hoffinan LaRoche, Nutley, N.J.) ; 干擾素 α -2b (Intron, Schering-Plough, Madison, N.J.) , 干擾素 α -2c (Berofer Alpha, Boehringer Ingelheim-Ingelheim, 德國) ; 和藉由天然發生的干擾素 α 之復合序列的測定定義之復合干擾素 (Infergen®、InterMune, 公司, Brisbane, Calif.) 。

任何上述 IFN- α 多肽可以一或多個聚乙二醇部分修正, 也就是, PEG 基化。PEG 基化 IFN- α 多肽的 PEG 分子結合到一多個的 IFN- α 多肽之胺基酸支鏈。在一些具體實施例中, PEG 基化 IFN- α 包含只在胺基酸上的 PEG 部分。在其他具體實施例中, PEG 基化 IFN- α ; 包含二或多個的胺基酸上的 PEG 部分, 例如, IFN- α 包含連接至二、三、四、五、六、七、八、九或十個不同的胺基酸殘基之 PEG 部分。

IFN- α 可經由胺基、氫硫基、羥基或羧基直接地結合至 PEG (也就是, 沒有連接基) 。

在一些具體實施例中, PEG 基化 IFN- α 在或接近 IFN- α 多肽的胺基端 (n-端) 被 PEG 基化, 例如, PEG 部分在一或多個從胺基酸 1 至胺基酸 4, 或從胺基酸 5 至約 10 之胺基酸殘基結合到 IFN- α 多肽。

在其他具體實施例中, PEG 基化 IFN- α 在一或多個從約 10 到約 28 的胺基酸殘基被 PEG 基化。

在其他具體實施例中, PEG 基化 IFN- α 在或接近 IFN- α 多肽的羧基端 (C-端), 例如, PEG 部分在一或多

(47)

個從胺基酸 156-166-4，或從胺基酸 150 到 155 之殘基被 PEG 基化。

在其他具體實施例中，PEG 基化 IFN- α 在一或多個胺基酸 100-114 之殘基被 PEG 基化。

胺基酸殘基在或接近 IFN- α 蛋白質的受體結合及/或活性部位區域的聚乙二醇衍生作用可大斷該等區域之功能化。在本發明某些具體實施例中，欲避免在其 PEG 基化之胺基酸包括從胺基酸 30 到胺基酸 40 之胺基酸殘基；和從胺基酸 113 到胺基酸 149 的胺基酸殘基。

在一些具體實施例中，PEG 經由一連接基連接至 IFN- α 。連接基為任何生物相容之連接基，其中“生物相容”指示化合物或基為非毒性和可利用於活體外或活體內而沒有引起傷害、生病、疾病，或死亡。PEG 可結合到連接基，例如，經由醚鍵、酯鍵、硫醇鍵或醯胺鍵。適當的生物相容連基包括（但不限制於）酯基、醯胺基、醯亞胺基、胺基甲酸酯基、羧基、羥基、碳水化合物、琥珀醯亞胺基（包括，例如，琥珀酸琥珀醯亞胺基酯（SS）、丙酸琥珀醯亞胺基酯（SPA）、丁酸琥珀醯亞胺基酯（SBA）、甲基羧酯琥珀醯亞胺基酯（succinimidyl carboxymethylate）（SCM）、琥珀醯亞胺基丁二醯胺（SSA）或 N-羥基琥珀醯亞胺（NHS））、環氧化物基、氧羰基咪唑基（包括，例如，氧羰基咪唑（GDI））、硝基苯基（包括，例如，碳酸硝基苯基酯（NPC）或碳酸三氯苯基酯（TPC）），trysylate 基、醛基、異氰酸酯基、乙烯基膦基、酪胺酸基、半胱胺

(48)

酸基、組織胺酸基或一級胺。

製造丙酸珀醯亞胺基酯 (SPA) 和丁酸珀醯亞胺基酯 (SBA) 酯-活化之 PEG 的方法描述在美國專利第 5,672,662 號 (Hams 等人) 和 WO 97/03106 中。

PEG 連接到 IFN- α 多肽的方法在該技術為已知，且可使用任何已知的方法。參見，例如，Park 等人，Anticancer Res., 1: 373-376 (1981)；Zaplipsky 和 Li，Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris 編輯，Plenum Press, NY, 第 21 章 (1992)；美國專利第 5,985,265 號；美國專利第 5,672,662 號 (Harris 等人) 和 WO 97/03106。

PEG 基化 IFN- α ，和其製造方法，討論於，例如，美國專利第 5,382,657；5,981,709；5,985,265；和 5,951,974 號中。PEG 基化 IFN- α 包含 PEG 和任何上述 IFN- α 分子之結合物，包括 (但不限制於) 結合到干擾素 α -2a 之 PEG (Roferon, Hoffinan LaRoche, Nutley, N.J.)，其中 PEG 基化之 Roferon 已知為 Pegasys (Hoffinan LaRoche)；干擾素 α -2b (Intron, Schering-Plough, Madison, N.J.)，其中 PEG 基化之 Intron 已知為 PEG-Intron (Schering-Plough)；干擾素 α -2c (Berofor Alpha, Boehringer Ingelheim-Ingelheim, 德國)；和藉由天然發生的干擾素 α 之復合序列的測定定義之復合干擾素 (CIFN) (Infergen®, InterMune, 公司, Brisbane, Calif.)，其中 PEG 基化之 Infergen 稱為 PEG-Infergen。

(49)

在許多具體實施例中，PEG 為一種與 IFN- α 多肽上的一級胺反應之單甲基 PEG 分子。經由減少烷基化伯用以單甲氧基 PEG 修正多肽的方法在該技藝為已知。參見，例如，Chamow 等人，(1994) Bioconj. Chem. 5: 133-140。

在一個非限制例中，連接至 IFN- α 的 PEG 經由 SPA 連接基。PEG 的 SPA 酯，和其製造方法，描述在美國專利第 5,672,662 號中。SPA 鍵聯提供 IFN- α 多肽上的游離胺基鍵聯。

例如，PEG 分子經由包含在 PEG 部分的丙醯基和 IFN- α 多肽中的表面-暴露之賴胺酸殘基的 ϵ 胺基之間的醯胺化學鍵共價連接。該類鍵可藉由例如 PEG 的 α -甲氧基、 ω 丙酸活化酯 (mPEGspa) 的縮合作用形成。

作為非限制例，一個較佳使用在本文中的單 PEG 基化 C1FN 共軛物具有經由共價鍵聯連接到 C1FN 多肽的約 30 Kd 之線性 PEG 部分，其中共價鍵聯為在 PEG 部分的丙醯基和 C1FN 多肽中的表面-暴露之賴胺酸殘基的 ϵ 胺基之間的醯胺鍵， ϵ 表面-暴露之賴胺酸殘基係選自 lys³¹、lys⁵⁰、lys⁷¹、lys⁸⁴、lys¹²¹、lys¹²²、lys¹³⁴、lys¹³⁵ 和 lys¹⁶⁵，及醯胺鍵係藉由 PEG 的 α -甲氧基、 ω 丙酸活化酯的縮合作用形成。

聚乙二醇

適合接合於 IFN- α 多肽的聚乙二醇在室溫下溶解於水中，且具有通式 $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$ ，其 R 為氫或保護

(50)

基例如烷基或烷醇基、和其中 n 為從 1 到 1000 之整數。

其中 R 為保護基，其通常具有從 1 到 8 個碳。

在許多具體實施例中，PEG 具有至少一個羥基、例如，終端羥基，其羥基被修正成以產生一種與胺基反應的官能基、例如，賴胺酸殘基的 ϵ 胺基，在多肽的 N-端之游離胺基或任何其他的胺基例如天門冬胺酸、穀胺醯胺、精胺酸或組織胺酸的胺基。

在其他具體實施例中，衍生 PEG 以使其與 IFN- α 多肽中之游離羧基、例如，在 IFN- α 多肽的羧基端基之游離羧基反應。與在 IFN- α 的羧基端基之游離羧基反應的適當 PEG 之衍生物包括（但不限制於）PEG-胺，和 PEG 的胍衍生物（例如，PEG-NH-NH₂）。

在其他具體實施例中，衍生 PEG 以使其包含端基硫代羧酸基、-COSH，其與胺基選擇地反應以產生醯胺衍生物。因為硫基酸反應性質，達成某些胺基的選擇性超過其他胺基。

例如，-SH 在適當 pH 下與 N-端基胺基之反應中顯示充份離去基能力致使賴胺酸殘基中的 ϵ -胺基被質子化且保持非親核性。另一方面，在適當 pH 條件下的反應可使一些賴胺酸殘基選擇性地反應。

在其他具體實施例中，PEG 包含反應性酯例如在 PEG 鏈的端基之 N-羥基琥珀亞胺酸酯。包含該類 N-羥基琥珀亞胺酸酯之 PEG 分子在特定 pH 條件例如中性 6.5-7.5 下與選擇的胺基反應。例如，N-端基胺基可在中性 pH 條件

(51)

下選擇地修正。然而，如果試劑的反應性是極端的，賴胺酸之易接近的 -NH_2 基也可反應。

PEG 能直接地，或藉由連接體結合到 IFN- α 多肽。在一些具體實施例中，連接體加至 IFN- α 多肽，形成一種連接體-修正之 IFN- α 多肽。該等連接體提供各種官能性質，例如，反應性基例如氫硫基、胺基或羧基以將給 PEG 試劑結合到連接體-修正之 IFN- α 多肽。在一些具體實施例中，結合至 IFN- α 多肽的 PEG 為線性。在其他具體實施例中，結合至 IFN- α 多肽之 PEG 為支鏈。支鏈 PEG 衍生物例如該等描述在美國專利 5,643,575 號中者，“星狀-PEG”和多臂 PEG 例如該等描述在 Shearwater 聚合物公司目錄“聚乙二醇衍生物 1997-1998”中者。星狀 PEG 描述在包括例如美國專利第 6,046,305 號之技藝中。

通常使用具有從約 2 kDa 到約 100 kDa 範圍內的分子量之 PEG。術語“約”，在 PEG 的上下文，指示在聚乙二醇的製備中，一些分子將重於、一些少於所述的分子量。例如，適合結合到 IFN- α 的 PEG 具有從約 2 kDa 到約 5 kDa，從約 5 kDa 到約 10 kDa，從約 10 kDa 到約 15 kDa，從約 15 kDa 到約 20 kDa，從約 20 kDa 到約 25 kDa，從約 25 kDa 到約 30 kDa，從約 30 kDa 到約 40 kDa，從約 40 kDa 到約 50 kDa，從約 50 kDa 到約 60 kDa，從約 60 kDa 到約 70 kDa，從約 70 kDa 到約 80 kDa，從約 80 kDa 到約 90 kDa，或從約 90 kDa 到約 100 kDa 之分子量。

(52)

製備 PEG-IFN- α 結合物

如上述所討論，PEG 部分可直接地或經由連接體連接到在或接近 IFN- α 多肽的 N-端、在內部、或在或接近 IFN- α 多肽的 C-端胺基酸殘基。結合可在溶液或固體相中進行。

N-端鍵聯

將 PEG 部分連接到在或接近 IFN- α 多肽的 N-端胺基酸殘基之方法在該技術為已知。參見，例如，美國專利第 5,985,265 號。

在一些具體實施例中，使用選擇性獲得 N-端化學修正之 IFN- α 的已知方法。例如，可使用一種藉由還原烷基化的蛋白質修正的方法，其開發在特定蛋白質中的衍生作用可用之不同類型的一級胺基（賴胺酸對 N-端）之微分反應性。在適當反應條件下，達成蛋白質在 N-端與包含羰基的聚合物之實質上選擇性衍生作用。反應在允許利用在賴胺酸殘基的 ϵ -胺基和蛋白質之 N-端殘餘物的 α -胺基之間的 pKa 差的 pH 下實行。藉由控制該 PEG 部分至 IFN- α 之選擇性衍生連接：與聚合物的結合主要發生在 IFN- α 的 N-端和沒有發生其他反應性基的顯著修正，例如賴胺酸支鏈胺基。

C 端鍵聯

N-終端-特拱性結合步驟例如美國專利第 5,985,265 號

(53)

所述者主要地提供單 PEG 基化產物。然而，純化步驟目的在除去過量試劑及少量多 PEG 基化產物除去 N-端基封阻多肽。從治療之觀點，該等過程導致製造成本的顯著增加。例如，已定性之 Infergen Alfacon-1 C1FN 多肽胺基酸序列結構的試驗顯示剪斷在羧基端為約 5% 和因此只有一主要 C 端序列。因此，在一些具體實施例中，不使用 N-端 PEG 基化 IFN- α 的；改為，IFN- α 多肽被 C-端 PEG 基化。

獲得 PEG 基化 Infergen 產物之有效合成物質以及治療方法因此預見如下：

一種選擇 C 端之 PEG 試劑製備有或沒有間隔物。例如，可使用在一端修正為甲基醚和在另一端具有胺基官能之聚乙二醇作為起始物質。

可進行製備或獲得作為縮合劑之水溶性碳化二醯亞胺。偶合 IFN- α （例如，Infergen Alfacon-1 C1FN 或復合干擾素）與作為縮合劑之水溶性碳化二醯亞胺結當濃縮通常在於最佳 pH 具有適當緩衝液系統的水性介質中進行以產生醯胺鍵。高分子量 PEG 共價加至蛋白質以增加分子量。

選擇的試劑將視方法最佳化研究而定。一個適當試劑的非限制實施例為 EDAC 或 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二醯亞胺。EDAC 的水溶解度允許直接加至反應而需要前先前有機溶劑溶解。過量試劑和以交鏈反應的副產物形成之異脲皆為水溶性且可容易地藉由透析或凝膠過濾除去。製備 EDAC 在水中的濃縮溶液以幫助小量莫耳加至反

(54)

應。製備儲備溶液且鑑於試劑的水不穩定性質立刻使用。文獻中的大部份合成記錄提議最佳反應介質是 pH 範圍在 4.7 和 6.0 之間。然而直到 pH 7.5 縮合反應進行而沒有產率之顯著損失。

可使用水作為溶劑。以欲使用 Inergen 的觀點，較佳介質將為預先滴定到在 4.7 和 6.0 之間的 Ph 之 2-（N-嗎福啉基）乙烷磺酸緩衝液。然而，以產物在相同緩衝液的事實之觀點，也可使用在 pH 7-7.5 的 0.1M 磷酸鹽。將 PEG 胺對 IFN- α 分子的比例最佳化以使 C-端羧基殘基（等）被選擇性 PEG 基化而產生單 PEG 基化衍生物（等）。

即使 PEG 胺的使用已藉由名字或結構陳述，該等衍生物只意謂為舉例，和也可使用其他與 IFN- α 蛋白質的羧基縮合之基例如在 PEG-NH-NH₂ 之胼衍生物。除水相之外，反應也可在固相上進行。聚乙二醇可選自得自範圍在 300-40000 的分子量之列表化合物。各種聚乙二醇類的選擇也將由活體外和活體內純化衍生物之偶合效率和生物功效也就是，循環時間，抗病毒及其他的活性指示。

額外地，適當間隔物可加入蛋白質的 C 端。該等間隔物可具有反應性基例如 SH、NH₂ 或 COOH 以與適當的 PEG 試劑偶合而提供高分子量 IFN- α 衍生物。合併的固體/溶液相方法學可設計用於製備 C 端 PEG 基化干擾素。例如，IFN- α 之 C-端在固體相使用 Gly-Gly-Cys-NH₂ 間隔物延長及然後使用適當分子量之活化的二硫吡啶基-PEG 試

(55)

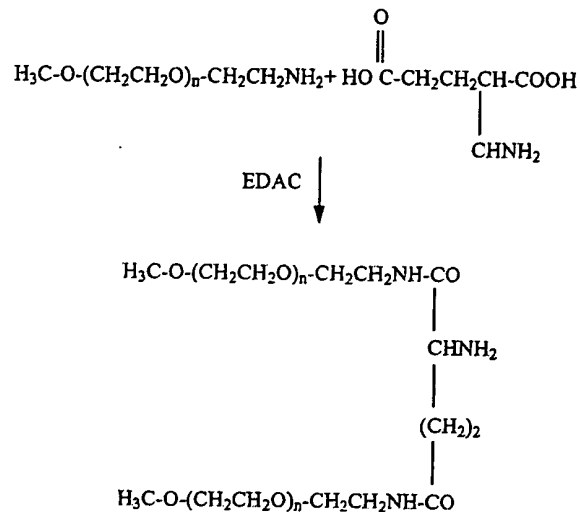
劑在溶液中單 PEG 基化。因為在 C-端偶合與在 N-端封阻無關，所以預見方法和產物對於相關成本是有利的（第三個蛋白質不會如 N-端 PEG 基化方法浪費掉）且對治療病毒感染之治療的經濟性有利。

在分子中之別處可能有與 PEG 試劑反應且於該位置導致單 PEG 基化或導致多 PEG 基化之胺基酸殘基的更大反應性羧基、除了在 IFN- α 之 C-端的 -COOH 之外。顯見這些反應最為最小，由於在分子的 C 端點之立體自由度和立體位阻由碳化二醯亞胺和該等 PEG 試劑例如在支鏈分子強行加入。因此 Infergen 和相似之該等蛋白質，原或在宿主系統中表現，之 PEG 修正的較佳模態其可具有封阻之 N-端以改變改良效率之程度及維持活體內之較高生物活性。

達成 C 端 PEG 基化之另一方法如下。C 端 PEG 基化的選擇性以立體位阻試劑達成，其排除在浸入螺旋（helices）或在 IFN- α 內部之羧基殘基的反應。例如，一種該類試劑可能是一種分子量為 ~40kd 之支鏈 PEG 且此試劑能夠如下合成：

$\text{OH}_3\text{C}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ + 穀胺酸，也就是， $\text{HOCO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ 與適當的試劑例如二環己基碳化二醯亞胺或水溶性 EDC 縮合以提供支鏈 PEG 劑 $\text{OH}_3\text{C}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OCH}_3-$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2$ 。

(56)



此試劑可過量使用以偶合胺基與 IFN- α 的游離和撓性羧基而形成肽鍵。

如果需要，PEG 基化 IFN- α 係使用任何已知的方法，包括（但不限制於）離子交換色層分析法、大小排除色層分析和其組合，從未 PEG 基化之 IFN- α 分離。例如，其中 PEG-IFN- α 結合物為一種單 PEG 基化之 IFN- α ，該等產物係首先藉由離子交換色層分析法分離以獲得具有單 PEG 基化的物質之電荷特性物質（可存在其他具有相同表觀電荷的多 PEG 基化之 IFN- α ），然後使用大小排除色層分析分離該等單 PEG 基化物質。

IFN- β

術語干擾素- β （“IFN- β ”）包括天然發生的 IFN- β 多肽；非天然發生之 IFN- β 多肽；和保留母天然發生或非天然發生之 IFN- β 的抗病毒活性的天然發生物或非天然發生之 IFN- β 的同系物。

任何之各種 β 干擾素可藉由本發明之連續遞送方法遞

(57)

送。適當的 β 干擾素包括（但不限制於）天然發生之 IFN- β ；IFN- β 1a，例如，Avonex®（Biogen 公司）和 Rebif®（Serono，SA）；IFN- β 1b（Betaseron；Berlex）；等等。

IFN- β 形成可包含 N-封阻種類，其中 N-端胺基酸以醯基、例如甲醯基、乙醯基、丙二醯基、等等醯化。也適合使用者為一種復合 IFN- β 。

IFN- β 多肽可藉由任何已知的方法製備。編碼 IFN- β 的 DNA 序列可藉由使用標準方法合成。在許多具體實施例中，IFN- β 多肽為轉換或轉染進入細菌宿主，例如，大腸桿菌，或在真核宿主細胞（例如，酵母；哺乳動物細胞，例如 CHO 細胞；等等）內之製造的 DNA 序列的表現產物。在這些具體實施例中，IFN- β 為“重組子 IFN- β ”。在宿主細胞為細菌宿主細胞的情形，IFN- β 被修正成包含 N-端甲硫胺酸。

應了解如本文所述之 IFN- β 可包含一或多種的修正之胺基酸殘基、例如，糖化作用、化學修正，等等。

IFN- τ

術語干擾素- τ （“IFN- τ ”）包括天然發生的 IFN- τ 多肽；非天然發生之 IFN- τ 多肽；和保留母天然發生或非天然發生之 IFN- τ 的抗病毒活性的天然發生物或非天然發生之 IFN- τ 的同系物。

適當的 τ 干擾素包括（但不限制於）天然發生之 IFN-

(58)

τ ; Tauferon® (Pepgen 公司) ; 等等。

IFN- τ 可包含任何基因銀行 (GenBank) 取得號 P15696 ; P56828 ; P56832 ; P56829 ; P56831 ; Q29429 ; Q28595 ; Q28594 ; S08072 ; Q08071 ; Q08070 ; Q08053 ; P56830 ; P28169 ; P28172 ; 和 P28171 所述之胺基酸序列。任何已知的 IFN- τ 多肽的序列可以各種該技藝已知的方式改變以產生對準之序列改變。各種多肽通常將實質上類似於本文所提供的序列，也就是，將至少一個胺基酸不同，和可至少二個但不多於約十個胺基酸不同。序列改變可為置換、插入或刪除。保守的胺基酸置換典型地包括在下列群組內的置換：(甘胺酸，丙胺酸)；(纈胺酸，異亮胺酸，亮胺酸)；(天冬胺酸，穀胺酸)；(天冬醯胺，穀胺醯胺)；(絲胺酸，蘇胺酸)；(賴胺酸，精胺酸)；或 (苯丙胺酸，酪胺酸)。

感興趣的可或不可改變主要胺基酸序列之修正包括多肽的化學衍生，例如，乙醯化作用，或羧基化作用；改變胺基酸序列以引入或除去糖化位置；改變胺基酸序列以使蛋白質易於 PEG 基化；等等。也包括的是糖化的修正，例如，該等藉由在其合成和加工或在進一步的加工步驟期間修正多肽的糖化樣本 (pattern) 製造者；例如，藉由將多肽暴露於影響糖化之酵素，例如哺乳動物的糖化或去糖化酵素。也包括的是具有磷酸化胺基酸殘基，例如，磷酸基酪胺酸、磷酸基絲胺酸或磷酸基蘇胺酸的序列。

IFN- τ 形成可包含 N-封阻種類，其中 N-端基胺基酸

(59)

以醯基、例如甲醯基、乙醯基、丙二醯基、等等醯化。也適合使用者為一種復合 IFN- τ 。

IFN- τ 多肽可藉由任何已知的方法製備。編碼 IFN- τ 的 DNA 序列可藉由使用標準方法合成。在許多具體實施例中，IFN- τ 多肽為轉換或轉染進入細菌宿主，例如，大腸桿菌，或在真核宿主細胞（例如，酵母；哺乳動物細胞，例如 CHO 細胞；等等）內之製造的 DNA 序列的表現產物。在這些具體實施例中，IFN- τ 為“重組子 IFN- τ ”。在宿主細胞為細菌宿主細胞的情形，IFN- τ 被修正成包含 N-端甲硫胺酸。

應了解如本文所述之 IFN- τ 可包含一或多種的修正之胺基酸殘基、例如，糖化作用、化學修正，等等。

IFN- ω

術語干擾素- ω （“IFN- ω ”）包括天然發生的 IFN- ω 多肽；非天然發生之 IFN- ω 多肽；和保留母天然發生或非天然發生之 IFN- ω 的抗病毒活性的天然發生物或非天然發生之 IFN- ω 的同系物。

任何已知的 ω 干擾素可被本發明連續的遞送方法遞送。適當的 IFN- ω 包括（但不限制於）天然發生之 IFN- ω - 重組子 IFN- ω 例如，Biomed 510（生物醫學）；等等。

IFN- ω 可包含基因銀行（GenBank）取得號 NP_002168；或 AAA70091 所述的胺基酸序列。任何已知的 IFN- ω 多肽的序列可以各種該技藝已知的方式改變以產

(60)

生對準之序列改變。各種多肽通常將實質上類似於本文所提供的序列，也就是，將至少一個胺基酸不同，和可至少二個但不多於約十個胺基酸不同。序列改變可為置換、插入或刪除。保守的胺基酸置換典型地包括在下列群組內的置換：（甘胺酸，丙胺酸）；（纈胺酸，異亮胺酸，亮胺酸）；（天冬胺酸，穀胺酸）；（天冬醯胺，穀胺醯胺）；（絲胺酸，蘇胺酸）；（賴胺酸，精胺酸）；或（苯丙胺酸，酪胺酸）。

感興趣的可或不可改變主要胺基酸序列之修正包括多肽的化學衍生，例如，乙醯化作用，或羧基化作用；改變胺基酸序列以引入或除去糖化位置；改變胺基酸序列以使蛋白質易於 PEG 基化；等等。也包括的是糖化的修正，例如，該等藉由在其合成和加工或在進一步的加工步驟期間修正多肽的糖化樣本（pattern）製造者；例如，藉由將多肽暴露於影響糖化之酵素，例如哺乳動物的糖化或去糖化酵素。也包括的是具有磷酸化胺基酸殘基，例如，磷酸基酪胺酸、磷酸基絲胺酸或磷酸基蘇胺酸的序列。

FN- ω 形成可包含 N-封阻種類，其中 N-端基胺基酸以醯基，例如甲醯基、乙醯基、丙二醯基、等等醯化。也適合使用者為一種復合 IFN- ω 。

IFN- ω 多肽可藉由任何已知的方法製備。編碼 IFN- ω 的 DNA 序列可藉由使用標準方法合成。在許多具體實施例中，IFN- ω 多肽為轉換或轉染進入細菌宿主，例如，大腸桿菌，或在真核宿主細胞（例如，酵母；哺乳動物細胞

(61)

，例如 CHO 細胞；等等）內之製造的 DNA 序列的表現產物。在這些具體實施例中，IFN- ω 為“重組子 IFN- ω ”。在宿主細胞為細菌宿主細胞的情形，IFN- ω 被修正成包含 N-端甲硫胺酸。

應了解如本文所述之 IFN- ω 可包含一或多種的修正之胺基酸殘基，例如，糖化作用、化學修正，等等。

類型 III 干擾素受體促動劑

在任何上述之方法中，在一些具體實施例中干擾素受體促動劑為類型 III 干擾素受體的促動劑（例如，“類型 III 干擾素促動劑”）。類型 III 干擾素促動劑包括 IL-28 b 多肽；和 IL-28 多肽；和 IL-29 多肽；類型 III 干擾素受體之特異性抗體；和任何其他類型 III 干擾素受體的促動劑，包括非多肽促動劑。

IL-28A、IL-28B 和 IL-29（在本文中統稱為“類型 III 干擾素”或“類型 III IFNs”）由 Sheppard 等人描述在（2003）自然 4：63-68。每個多肽結合至由 IL-10 受體 β 和 IL-28 受體 α 所組成之雜二聚物（heterodimeric）受體，Sheppard 等人，（2003），上述。IL-28A、IL-28B 和 IL-29 的胺基酸序列分別地發現於基因銀行（Genbank）下取得號 NP_742150、NP_742151-和 NP_742152。

類型 III IFN 多肽的胺基酸序列可以各種該技藝已知的方式改變以產生對準之序列改變。各種多肽通常將實質上類似於本文所提供的序列，也就是，將至少一個胺基酸

(62)

不同，和可至少二個但不多於約十個胺基酸不同。序列改變可為置換、插入或刪除。系統引入丙胺酸，或其他殘基之篩選突變可用來決定主要胺基酸。感興趣之特定胺基酸置換包括保守和非保守的改變。保守的胺基酸置換典型地包括在下列群組內的置換：（甘胺酸，丙胺酸）；（纈胺酸，異亮胺酸，亮胺酸）；（天冬胺酸，穀胺酸）；（天冬醯胺，穀胺醯胺）；（絲胺酸，蘇胺酸）；（賴胺酸，精胺酸）；或（苯丙胺酸，酪胺酸）。

感興趣的可或不可改變主要胺基酸序列之修正包括多肽的化學衍生，例如，乙醯化作用，或羧基化作用；改變胺基酸序列以引入或除去糖化位置；改變胺基酸序列以使蛋白質易於 PEG 基化；等等。也包括的是糖化的修正，例如，該等藉由在其合成和加工或在進一步的加工步驟期間修正多肽的糖化樣本（pattern）製造者；例如，藉由將多肽暴露於影響糖化之酵素，例如哺乳動物的糖化或去糖化酵素。也包括的是具有磷酸化胺基酸殘基、例如，磷酸基酪胺酸、磷酸基絲胺酸或磷酸基蘇胺酸的序列。

包括在本發明中的是已使用平常化學技術修正改良他們的抗蛋白質分解降解，最佳化溶解度性質，或使他們更適合作為治療劑之多肽。例如，可環化肽之主鏈以增加安定性（參見 Friedler 等人（2000）J. Biol. Chem. 275：23783-23789）。可使用包括天然發生之 L-胺基酸以外的殘基、例如 D-胺基酸或非天然發生之合成胺基酸之同系物。蛋白質可被聚乙二醇化以提高穩定性。該等多肽可

(63)

稠合至白蛋白。

該等多肽可藉由活體外合成，使用如該技藝已知之傳統方法、藉由重組子方法或可從細胞誘發或自然地產生蛋白質單離而製備。製備的特定順序和方式將由方便、經濟學、純度需要，等等決定。如果需要，各種基團可在合成期間或在表現期間引入多肽內，其允許的連接到其他分子或至表面。因此半胱胺酸可用來製造硫醚，組織胺酸用於連接到金屬離子錯合物，羧基用於形成醯胺或酯，胺基用於形成醯胺，等等。

類型 II 干擾素受體促動劑

類型 II 干擾素受體促動劑包括任何的天然發生或非自然發生之人類類型 II 干擾素受體的配位體，其經由受體結合到和造成信號轉換。類型 II 干擾素受體促動劑包括干擾素，包括天然發生之干擾素、修正之干擾素、合成干擾素、PEG 基化干擾素、包含干擾素和雜蛋白質之融合蛋白質、重組之干擾素；干擾素受體之特異性抗體；非肽化學促動劑；等等。

類型 II 干擾素受體促動劑的一個特殊實施例為 IFN- γ 和其變體。而本發明舉例 IFN- γ 多肽的使用，顯而易知地任何的類型 II 干擾素受體促動劑可使用於標的方法中。

干擾素 - γ

編碼 IFN- γ 多肽之核酸序列可從公開資料庫存取，例

(64)

如，基因銀行（Genbank）、期刊出版品等。當對各種哺乳動物 IFN- γ 多肽感興趣時，對於人類疾病的治療，通常將使用人類蛋白質。人類 IFN- γ 編碼序列可發現於基因銀行，取得號 X13274；V00543；和 NM_000619。對應基因組（genomic）序列可發現於基因銀行，取得號 J00219；M37265；和 V00536。參見，例如，葛藍等人，（1982）自然 295：501（基因銀行 X13274）；和 Rinderknecht 等人，（1984）J.B.C.259：6790。

IFN- γ 1b（Actimmune®；人類干擾素）為一種 140 個胺基酸的單鏈多肽。其在大腸桿菌中重組子地製造且未糖基化。Rinderknecht 等人，（1984）J. Biol. Chem. 259：6790-6797。

如美國專利第 6,497,871 號所討論之重組子 IFN- γ 也適合使用於本文中。

欲使用於本發明方法中之 IFN- γ 可為任何天然 IFN- γ 、重組子 IFN- γ 和其衍生物，只要他們具有 IFN- γ 活性，特別是人類 IFN- γ 活性。人類 IFN- γ 顯示干擾素的抗病毒和抗增生性質特性，和許多其他的免疫調節活性，如該技藝術所知道。雖然 IFN- γ 以上述提供之序列為基礎，但是蛋白質的製造和蛋白質分解加工可產生其加工變體。由上述葛藍等人提供的未加工之序列由 166 個胺基酸（aa）所組成。雖然在大腸桿菌產生之重組子 IFN- γ 本來相信為 146 個胺基酸，（開始於胺基酸 20），後來現原人類 IFN- γ 殘基 23 之後裂解，產生 143 個 aa 蛋白質，或 144

(65)

個 aa，如果端基甲硫胺酸存在的話，如在細菌中表現需要的話。在純化期間，成熟蛋白質可額外地在殘基 162 之後的 C 端裂解（係指葛藍等人之序列），產生 139 個胺基酸的蛋白質，或 140 個胺基酸，如果最初甲硫胺酸存在的話，例如如果需細菌表現。N-端甲硫胺酸為一種由 mRNA 轉移“開始”信號 AUG 編碼之人工產物，在大腸桿菌表現之特殊情形中，大腸桿菌表現不被加工除去。在其他的微生物系統或真核表現系統，甲硫胺酸可被除去。

為了使用於標的方法中，可使使用任何原 IFN- γ 肽，其修正和變體，或一或多種的肽之組合。感興趣的 IFN- γ 肽包括碎片，且在相對於完整序列的羧基可改變地切去頭端。

該等碎片繼續顯示人類 γ 干擾素的特性性質，只要胺基酸 24 到約 149（從未加工之多肽的殘基數起）存在。無關係的序列可取代在胺基酸 155 之後的胺基酸序列而沒有活性損失。參見，例如，美國專利第 5,690,925 號。原 IFN- γ 部分包括從胺基酸殘基 24-150；24-151、24-152；24-153、24-155；和 24-157 改變地延伸之分子。任何這些變體，和在該技藝為已知且具有 IFN- γ 活性的其他變體，可使用於本方法中。

IFN- γ 多肽的序列可以各種該技藝已知的方式改變以產生對準之序列改變。各種多肽通常將實質上類似於本文所提供的序列，也就是，將至少一個胺基酸不同，和可至少二個但不多於約十個胺基酸不同。序列改變可為置換、

(66)

插入或刪除。系統引入丙胺酸，或其他殘基之篩選突變可用來決定主要胺基酸。感興趣之特定胺基酸置換包括保守和非保守的改變。保守的胺基酸置換典型地包括在下列群組內的置換：（甘胺酸，丙胺酸）；（纈胺酸，異亮胺酸，亮胺酸）；（天冬胺酸，穀胺酸）；（天冬醯胺，穀胺醯胺）；（絲胺酸，蘇胺酸）；（賴胺酸，精胺酸）；或（苯丙胺酸，酪胺酸）。

感興趣的可或不可改變主要胺基酸序列之修正包括多肽的化學衍生，例如，乙醯化作用，或羧基化作用；改變胺基酸序列以引入或除去糖化位置；改變胺基酸序列以使蛋白質易於 PEG 基化；等等。在一具體實施例中，本發明意欲使用具有一或多種非天然發生之糖化及 / 或聚乙二醇化位置的 IFN- α 變體，其被裝置以提供具有減少的血清清除的醯基 - 及 / 或 PEG-衍生之多肽，例如該等描述在國際專利公開號 WO 01/36001 之 IFN-多肽變體。也包括的是糖化的修正，例如，該等藉由在其合成和加工或在進一步的加工步驟期間修正多肽的糖化樣本（pattern）製造者；例如，藉由將多肽暴露於影響糖化之酵素，例如哺乳動物的糖化或去糖化酵素。也包括的是具有磷酸化胺基酸殘基、例如，磷酸基酪胺酸、磷酸基絲胺酸或磷酸基蘇胺酸的序列。

包括在本發明中的是已使用平常化學技術修正改良他們的抗蛋白質分解降解、最佳化溶解度性質，或使他們更適合作為治療劑之多肽。例如，可環化肽之主鏈以增加安

(67)

定性（參見 Friedler 等人（2000）*J. Biol. Chem.* 275：23783-23789）。可使用包括天然發生之 L-胺基酸以外的殘基、例如 D-胺基酸或非天然發生之合成胺基酸之同系物。蛋白質可被聚乙二醇化以提高穩定性。

該等多肽可藉由活體外合成，使用如該技藝已知之傳統方法、藉由重組子方法或可從細胞誘發或自然地產生蛋白質單離而製備。製備的特定順序和方式將由方便、經濟學、純度需要，等等決定。如果需要，各種基團可在合成期間或在表現期間引入多肽內，其允許的連接到其他分子或至表面。因此半胱胺酸可用來製造硫醚，組織胺酸用於連接到金屬離子錯合物，羧基用於形成醯胺或酯，胺基用於形成醯胺，等等。

該等多肽也可根據重組子合成的習知方法單離及純化。溶解產物可由表現宿主製備，且溶解產物使用 HPLC-凝膠色層分析、凝膠電泳、親和力色層分析法，或其他的純化作用技術純化。大體而言，所使用的組成物將包含至少 20 重量%之所要產物，更常至少約 75 重量%，較佳至少約 95 重量%，和為了治療，通常至少約 99.5 重量%，相對於有關製備產物的方法和其純化作用的污染物。通常，百分比將以總蛋白質為基準。

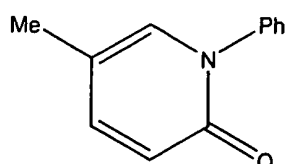
匹非尼度（Pirfenidone）及其同系物

匹非尼度（5-甲基-1-苯基-2-（1H）-吡啶酮）和特定匹非尼度同系物被揭示為用於治療纖維化情況。“纖維化

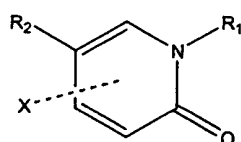
(68)

情況”為一種可藉由投予一種具有抗纖維化活性之化合物治療的情況。

匹非尼度

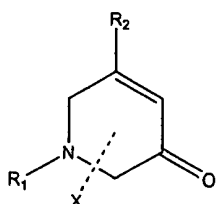


匹非尼度同系物

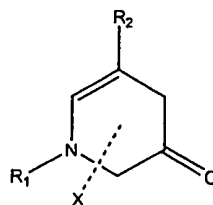


I.

II.A



II.B

取代基 R_1 、 R_2 、 X 的說明

R_1 ：碳環（飽和及不飽和）、雜環（飽和或不飽和）、烷基（飽和及不飽和）。例子包括苯基、苯甲基、嘧啶基、萘基、吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、環己基、哌啶基、四氫吡咯基、嗎福啉基、環己基、丁二烯基、等等。

R_1 可進一步地包括在碳環或雜環部分上具有取代基例如鹵素、硝基、胺基、羥基、烷氧基、羧基、氰基、硫基

(69)

、烷基、芳基、雜烷基、雜芳基和其組合的取代，例如，4-硝苯基、3-氯苯基、2,5-二硝基苯基、4-甲氧苯基、5-甲基-吡咯基、2,5-二氯環己基、胍基、環己基等等。

R_2 ：烷基、碳環、芳基、雜環。例子包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、苯基、4-硝苯基、噻吩基等等。

X：可為在碳環或雜環上的任何數目（從 1 到 3）之取代。該等取代基可為相同或不同。取代基可包括氫、烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、鹵基、硝基、羧基、羥基、氰基、胺基、硫基、烷胺基、鹵芳基等等。

該等取代基可任意地進一步經 1-3 個選自烷基、芳基、硝基、烷氧基、羥基和鹵基的取代基取代。例子包括：甲基、2,3-二甲基、苯基、p-甲苯基、4-氯苯基、4-硝苯基、2,5-二氯苯基、呋喃基、噻吩基等等。

特殊的例子包括列在表 1 的化合物：

表 1

IA	IIB
5-甲基-1-(2'-吡啶基)-2-(1H)吡啶，	6-甲基-1-苯基-3-(1H)吡啶酮，
6-甲基-1-苯基-3-(1H)吡啶酮，	5-甲基-1-p-甲苯基-3-(1H)吡啶酮，
5-甲基-3-苯基-1-(2'-噻吩基)-2-(1H)吡啶酮，	5-甲基-1-(2'-萘基)-2-(1H)吡啶酮，
5-甲基-1-(2'-萘基)-2-(1H)吡啶酮，	5-甲基-1-苯基-3-(1H)吡啶酮，
5-甲基-1-p-甲苯基-2-(1H)吡啶酮，	5-甲基-1-(5'-噻啉基)-3-(1H)吡啶酮，
5-甲基-1-(1'-萘基)-2-(1H)吡啶酮，	5-乙基-1-苯基-3-(1H)吡啶酮，
5-乙基-1-苯基-2-(1H)吡啶酮，	5-甲基-1-(4'-甲氧苯基)-3-(1H)吡啶酮，

(70)

5-甲基-1-(5'-噻啉基)-2-(1H)吡啶酮，	4-甲基-1-苯基-3-(1H)吡啶酮，
5-甲基-1-(4'-噻啉基)-2-(1H)吡啶酮，	5-甲基-1-(3'-吡啶基)-3-(1H)吡啶酮，
5-甲基-1-(4'-吡啶基)-2-(1H)吡啶酮，	5-甲基-1-(2'-噻吩基)-3-(1H)吡啶酮，
3-甲基-1-苯基-2-(1H)吡啶酮，	5-甲基-1-(2'-吡啶基)-3-(1H)吡啶酮，
5-甲基-1-(4'-甲氧苯基)-2-(1H)吡啶酮，	5-甲基-1-(2'-噻啉基)-3-(1H)吡啶酮，
1-苯基-2-(1H)吡啶酮，	1-苯基-3-(1H)吡啶酮，
1,3-二苯基-2-(1H)吡啶酮，	1-(2'-呋喃基)-5-甲基-3-(1H)吡啶酮，
1,3-二苯基-5-甲基-2-(1H)吡啶酮，	1-(4'-氯苯基)-5-甲基-3-(1H)吡啶酮，
5-甲基-1-(3'-三氟甲基苯基)-2-(1H)-吡啶酮，	
3-乙基-1-苯基-2-(1H)吡啶酮，	
5-甲基-1-(3'-吡啶基)-2-(1H)吡啶酮，	
5-甲基-1-(3'-硝苯基)-2-(1H)吡啶酮，	
3-(4'-氯苯基)-5-甲基-1-苯基-2-(1H)吡啶酮，	
5-甲基-1-(2'-噻吩基)-2-(1H)吡啶酮，	
5-甲基-1-(2'-噻唑基)-2-(1H)吡啶酮，	
3,6-二甲基-1-苯基-2-(1H)吡啶酮，	
1-(4'-氯苯基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮，	
1-(2'-咪唑基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮，	
1-(4'-硝苯基)-2-(1H)吡啶酮。	
1-(2'-呋喃基)-5-甲基-2-(1H)吡啶酮，	
1-苯基-3-(4'-氯苯基)-2-(1H)吡啶，	

美國專利第 3,974,281 ; 3,839,346 ; 4,042,699 ;
4,052,509 ; 5,310,562 ; 5,518,729 ; 5,716,632 ; 和

(71)

6,090,822 號描述適合使用於本發明方法的醫藥組成物中之合成和調配匹非尼度和特定匹非尼度同系物的方法。

胸腺素 (thymosin) - α

胸腺素 - α (ZadaxinTM; 可得自 SciClone 藥劑公司, San Mateo, CA) 為一種胸腺素 α 1 之合成形式, 一種在循環中自然發現且由胸腺產生之激素。胸腺素 - α 增加 T 細胞和 NK 細胞的活性。調配成用於皮下注射的 ZadaxinTM 為一種與人類胸腺素 α 1 相同之化學合成胸腺素 α 1 的純化之滅菌冷凍乾燥製劑。胸腺素 α 1 為一種具有下列序列的乙醯化多肽: Ac-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn-OH, 和具有 3,108 道爾頓的分子量。冷凍乾燥製劑包含 1.6 毫克之合成性胸腺素 - α , 50 毫克甘露醇和調節 pH 到 6.8 之磷酸鈉緩衝液。

利巴韋林 (Ribavirin)

利巴韋林, 1- β -D-核糖呋喃基-1H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺, 為一種可得自 Calif 之 Costa Mesa 的 ICN 製藥公司且描述在第 11 版默克索引中化合物編號 8199 之核苷同系物。其製造和調配描述在美國專利第 4,211,771 號中。本發明也意欲使用利巴韋林的衍生物 (參見, 例如, 美國專利第 6,277,830 號)。利巴韋林以膠囊或錠劑形式口服投予

(72)

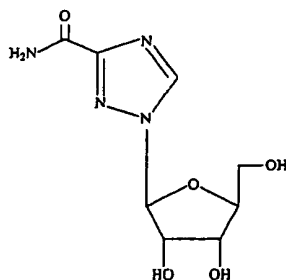
。當然，意欲投予其他類型的利巴韋林，如他們變成可利用時，例如鼻噴霧、經皮、藉由栓劑，藉由緩釋劑量形式，及其他。任何的投予形式將作用只要該等適當的劑量被遞送而沒有破壞活性成分。

利巴韋林通常以每天從約 400 毫克到約 1200 毫克，從約 600 毫克到約 1000 毫克，或從約 700 到約 900 毫克範圍之量投予。在一些具體實施例中，在 NS3 抑制劑治療之整個過程中投予利巴韋林。

左韋林 (Levovirin)

左韋林為利巴韋林之 L-鏡像異構物且顯示提高 Th1 免疫反應性質優於 Th2 免疫反應的性質。左韋林由 ICN 製藥製造。

左韋林具有下列的結構：

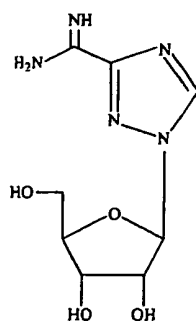


維拉麥得 (Viramidine)

維拉麥得為利巴韋林的 3-羧脒衍生物，且作為利巴韋林的一個前藥。其被腺甘脫胺酶有效地轉化成利巴韋林。

維拉麥得具有下列的結構：

(73)



核苷同系物

適合使用於標的合併藥物治療的核苷同系物包括（但不限制於）利巴韋林、左韋林、維拉麥得、艾沙托托立賓（isatoribine）、如美國專利第 5,559,101 號所揭示的 L-核糖呋喃基核苷和美國專利第 5,559,101 號的式 I 所包含者（例如，1-β-L-核糖呋喃基尿嘧啶、1-β-L-核糖呋喃基-5-氟尿嘧啶、1-β-L-核糖呋喃基胞嘧啶、9-β-L-核糖呋喃基腺嘌呤、9-β-L-核糖呋喃基次黃嘌呤、9-β-L-核糖呋喃基鳥嘌呤、9-β-L-核糖呋喃基-6-硫代鳥嘌呤、2-胺基-α-L-核糖呋喃並〔1',2':4,5〕噁唑啉、O²,O²-脫水-1-α-L-核糖呋喃基尿嘧啶、1-α-L-核糖呋喃基尿嘧啶、1-（2,3,5-三-O-苯甲醯基-α-核糖呋喃基）-4-硫尿嘧啶、1-α-L-核糖呋喃基胞嘧啶、1-α-L-核糖呋喃基-4-硫尿嘧啶、1-α-L-核糖呋喃基-5-氟尿嘧啶、2-胺基-β-L-呋喃阿拉伯糖〔1',2':4,5〕噁唑啉、O²,O²-脫水-β-L-呋喃阿拉伯糖基尿嘧啶、2'-脫氧-β-L-尿苷、3'5'-二-O-苯甲醯基-2'-脫氧-4-硫基β-1-尿苷、2'-脫氧-β-L-胞苷、2'-脫氧-β-L-4-硫尿苷、2'-脫氧-β-L-胸苷、2'-脫氧-β-L-5-氟尿苷、2',3'-二脫氧-β-L-尿苷、2'-脫氧-β-1-5-氟尿苷-和 2'-脫

(74)

氧- β -L-肌苷)；一種如美國專利第 6,423,695 號所揭示和被美國專利第 6,423,695 號之式 I 包含的化合物；如美國專利公開第 2002/0058635 號所揭示和被美國專利第 2002 / 0058635 號之式 I 包含的化合物；如 WO 01/90121 A2 (Idenix) 所揭示的核苷同系物；如 WO 02/069903 A2 (Biocryst 藥劑公司) 所揭示的核苷同系物；如 WO 02/057287 A2 或 WO 02/057425 A2 (兩者為 Merck/Isis) 所揭示的核苷同系物；等等。

TNF 拮抗劑

在一些具體實施例中，標的方法包含投予有效量的 NS3 抑制劑和有效量的腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 拮抗劑。適合使用在本文中之 TNF- α 拮抗劑包括減少 TNF- α 合成之含量的藥劑，阻斷或抑制 TNF- α 結合至 TNF- α 受體 (TNFR) 的藥劑，和阻斷或抑制 TNFR-媒介之信號轉換的藥劑。除非明白地陳述，否則應了解本文有關“TNF- α 拮抗劑”或“TNF 拮抗劑”意謂為匹非尼度或匹非尼度同系物之外的 TNF- α 的拮抗劑。

如使用在本文中，該等術語“TNF 受體多肽”和“TNFR 多肽”係指衍生自能夠結合 TNF 之 TNFR (來自任何物種) 的多肽。二種不同細胞-表面 TNFR 已被描述：類型 II TNFR (或 p75 TNFR 或 TNFRII 和類型 I TNFR (或 p55 TNFR 或 TNFRI)。成熟全長人類 p75 TNFR 為一種具有分子量約 75-80 千道耳吞 (kD) 之糖蛋白。成熟全長人

(75)

類 p55 TNFR 爲一種具有分子量約 55-60 Kd 之糖蛋白。典型 TNFR 多肽衍生自 TNFR 類型 I 及 / 或 TNFR 類型 II。溶解的 TNFR 包括 p75 TNFR 多肽；p75 TNFR 與雜型融合夥物的融合物，例如，免疫球蛋白的 Fc 部分。

TNFR 多肽可爲原 (intact) TNFR 或 TNFR 的適當碎片。美國專利第 5,605,690 號提供 TNFR 多肽的例子，包括溶解的 TNFR 多肽，適合使用於本發明。在許多具體實施例中，TNFR 多肽包含 TNFR 的細胞外區域。在一些具體實施例中，TNFR 多肽爲一種包含連接到免疫球蛋白分子的固定區域之 TNFR 的細胞外區域之融合多肽。在其他具體實施例中，TNFR 多肽爲一種包含連接的到 IgG1 分子的固定區域之 p75 TNFR 的細胞外區域之融合多肽。在一些具體實施例中，當意欲投予到人時，用於融合蛋白質的 Ig 爲人類的，例如，人類 IgG1。

TNFR 多肽的單價和多價形式可使用於本發明中。TNFR 多肽的多價形式具有大於一個 TNF 結合位置。在一些具體實施例中，TNFR 爲 TNFR 的二價或二聚物形式。例如，如美國專利第 5,605,690 號和在 Mohler 等人，1993，J. Immunol.，151：1548-1561 中所述，一種具有取代免疫球蛋白之重或輕鏈的一或兩個可變區域的 TNFR 細胞外區域之嵌合抗體多肽將提供一種本發明之 TNFR 多肽。通常，當該類嵌合 TNFR：抗體多肽被細胞產生時，其經由免疫球蛋白區域之間的二硫化物鍵形成二價分子。該類嵌合 TNFR：抗體多被稱爲 TNFR：Fc。

(76)

在一個具體實施例中，標的方法包括投予有效量溶解的 TNFR ENBREL®。ENBREL®為一種由連接到人類 IgG1 的 Fc 部分之人類 75 千道耳吞 (p75) TNFR 之細胞外配位體-結合部分所組成的二聚物融合蛋白質。ENBREL®的 Fc 成分包含 CH2 區域、CH3 區域和鉸鏈區域，但不是 IgG1 的 CH1 區域。ENBREL®在中國倉鼠卵巢 (CHO) 哺乳動物細胞表現系統產生。其由 934 個胺基酸所組成且具有約 150 千道耳吞之表觀分子量。史密斯等人 (1990) 科學 248 : 1019-1023 ; Mohler 等人 , (1993) J. Immunol. 151 : 1548-1561 ; 美國專利第 5,395,760 號 ; 和美國專利第 5,605,690 號。

也適合使用的是結合 TNF- α 之單株抗體。單株抗體包括“人類化”老鼠單株抗體 ; chimeric 抗體 ; 胺基酸序列至少約 80% , 至少約 90% , 至少約 95% , 或 100% 為人類的單株抗體 ; 等等。參見 , 例如 , WO 90/10077 ; WO 90/04036 ; 和 WO 92/02190。適當的單株抗體包括抗體片段 , 例如 Fv、F(ab')₂ 和 Fab ; 合成抗體 ; 人工抗體 ; 相位 (phage) 顯示抗體 ; 等等。

適當單株抗體的例子包括因福利美 (Infliximab) (REMICADE®, Centocor) ; 和艾達木單抗 (Adalimumab) (HUMIRATM, Abbott)。REMICADE®為一種嵌合單株抗體 , 其包括約 25% 老鼠胺基酸序列和約 75% 人類胺基酸序列。REMICADE®包含一種融合到人類 IgG1 的固定區的老鼠單株抗 TNF- α 抗體的可變區。Elliott 等人 , (

(77)

1993) *Arthritis Rheum.* 36: 1681-1690; Elliott 等人, (1994) *Lancet* 344: 1105-1110; Baert 等人, (1999) *Gastroenterology* 116: 22-28。HUMIRA™ 為一種人類全長 IgG1 單株抗體, 其使用相位 (phage) 顯示技術鑑定。Piascik (2003) *J. Am. Pharm. Assoc.* 43: 327-328。

也包含在術語“TNF 拮抗劑”中且因此適合使用於標的方法中者, 為應力活化的蛋白質激酶 (SAPK) 抑制劑。SAPK 抑制劑在該技藝為已知, 且包括 (但不限制於) 揭示在美國專利第 6,548,520 號之 2-烷基咪唑; 揭示在美國專利第 6,489,325 號的 1,4,5-取代之咪唑化合物; 揭示在美國專利第 6,569,871 號的 1,4,5-取代之咪唑化合物; 揭示在公開之美國專利申請案第 2003/0073832 號之雜芳基胺苯基酮化合物; 揭示在美國專利第 6,288,089 號之吡啶基唑化合物; 和揭示在美國專利第 6,432,962 號之雜芳基胺基二苯甲酮。也感興趣者為揭示在美國專利申請案公開第 2003/0149041 號和美國專利第 6,214,854 號之化合物。應力活化的蛋白質激酶為有絲分裂原-活化的蛋白質激酶之家族的一個成員, 其活化以反應應力刺殺。SAPK 包括 (但不限制於) p38 (Lee 等人, (1994) *Nature* 372: 739) 和 c-jun N-端激酶 (JNK)。

評估 TNF 拮抗劑活性的方法在該技藝為知且舉例在本文中。例如, TNF 拮抗劑活性可使用以細胞為基礎之競爭結合化驗評估。在該類化驗中, 輻射標記的 TNF 與連續稀釋之 TNF 拮抗劑和表現細胞膜結合 TNFR 之細胞混合。離

(78)

心懸浮液的部分以分離自由和結合 TNF 且測定在自由和結合部份的輻射性之量。TNF 拮抗劑活性藉由在 TNF 拮抗劑存在下 TNF 結合至細胞之抑制作用評估。

作為另一例子，可使用對 TNF 的細胞毒素活性敏感的細胞作為標的細胞來分析 TNF 拮抗劑在活體外生物化驗中中和 TNF 活性的能力。在該類化驗中，與 TNF 一起培養之標的細胞使用改變量的 TNF 拮抗劑處理和接著檢查細胞溶解。TNF 拮抗劑活性係藉由在 TNF 拮抗劑存在下 TNF-誘發之標的細胞細胞溶解的減少評估。

NS5B 抑制劑

在一些具體實施例中，本發明提供一種包含投予有效量之標的 NS3 抑制劑和有效量的 HCV 非結構蛋白質-5（NS5；RNA-依賴性 RNA 聚合酶）抑制劑至需要其的 HCV 病人之方法。適當 NS5B 抑制劑包括（但不限制於）如美國專利第 6,479,508 號（Boehringer-Ingelheim）所揭示的化合物；任何國際專利申請案號 PCT/CA02/01127、PCT/CA02/01128 和 PCT/CA02/01129（全部由 Boehringer Ingelheim 申請於 2002 年 7 月 18 日）所揭示的化合物；如美國專利第 6,440,985 號（ViroPharma）所揭示的化合物；如 WO 01/47883 所揭示的化合物，例如，JTK-003（日本煙草）；如 Zhong（2003）等人於 *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:2674-2681 所揭示的二核苷酸同系物；如 Dhanak 等人，（2002）*J. Biol Chem.* 277（41）：

(79)

38322-7 所揭示的苯並噻二吡化合物；如 WO 02/100846 A1 或 WO 02/100851 A2（二者皆為 Shire 所擁有）所揭示的 NS5B 抑制劑；如 WO 01/85172 A1 或 WO 02/098424 A1（二者皆為 Glaxo SmithKline 所擁有）所揭示的 NS5B 抑制劑；如 WO 00/06529 或 WO 02/06246 A1 所揭示的 NS5B 抑制劑（二者為 Merck）；如 WO 03/000254（日本煙草）所揭示的 NS5B 抑制劑；如 EP 1 256,628 A2（Agouron）所揭示的 NS5B 抑制劑；JTK-002（日本煙草）；JTK-109（日本煙草）；等等。

在許多具體實施例中特別感興趣的是特異性 NS5 抑制劑之 NS5 抑制劑，例如，抑制 NS5 RNA-依賴性 RNA 聚合和缺乏向其他的 RNA 依賴性 RNA 聚合酶和向 DNA 依賴性 RNA 聚合酶之顯著抑制效果的 NS5 抑制劑。

額外抗病毒劑

可與標的 NS3 抑制劑化合物組合投予之額外抗病毒治療劑包括（但不限制於）肌苷單磷酸鹽去氫酶（IMPDH）的抑制劑；補充病毒核苷酸序列的核糖醇素；反義 RNA 抑制劑；等等。

IMPDH 抑制劑

適合使用於標的合併藥物治療中的 IMPDH 抑制劑包括（但不限制於）VX-497（（S）-N-3-〔3-（3-甲氧基-4-噁唑-5-基-苯基）-脲基〕-苯甲基-胺基甲酸四氫呋喃-3-

(80)

基-酯)；Vertex 藥劑；參見，例如，Markland 等人，(2000) *Antimicrob. Agents Chemother.* 44：859-866)；利巴韋林；左韋林 (Ribapharm；參見，例如，Watson (2002) *Curr Opin Investig Drugs* 3 (5)：680-3)；維拉麥得 (Ribapharm)；等等。

核醣酵素 (Ribozyme) 和反義 (Antisense)

適合使用於標的合併藥物治療中的核醣酵素和反義抗病毒劑包括 (但不限制於) ISIS 14803 (ISIS 藥劑/Elan 公司；參見，例如，Witherell (2001) *Curr Opin Investig Drugs* 2 (11)：1523-9)；HeptazymeTM；等等。

在一些具體實施例中，在 NS3 抑制劑化合物治療之整個過程期間投予額外抗病毒劑。在其他具體實施例中，額外抗病毒劑在與 NS3 抑制劑化合物治療的時間重疊的時間週期投予，例如，額外抗病毒劑治療可在 NS3 抑制劑化合物治療開始之前開始且在 NS3 抑制劑化合物治療結束之前結束；額外抗病毒劑治療可在 NS3 抑制劑化合物治療開始之後開始且在 NS3 抑制劑化合物治療結束之後結束；額外抗病毒劑治療可在 NS3 抑制劑化合物治療開始之後開始且和在 NS3 抑制劑化合物治療結束之前結束；或額外抗病毒劑治療可在 NS3 抑制劑化合物治療開始之前開始和在 NS3 抑制劑化合物治療結束之後結束。

投予的劑量、調配物和路徑

(81)

在該等標的方法中，活性劑（等）（例如，式 I 化合物，和任意地一或多種額外抗病毒劑）可使用任何能夠產生所要治療效果之方便方法投予至宿主。因此，藥劑可合併成各種用於治療投予之調配物。更特別地，本發明的藥劑可藉由合併適當的醫藥上可接受之載體或稀釋劑調配成醫藥組成物，和可調配成固體、半固體、液態或氣體形式之製劑，例如錠劑、膠囊、粉末、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射、吸入劑和氣溶膠。

調配物

上述討論之活性劑（等）可使用眾所週知的試劑和方法調配。在調配中組成物被提供醫藥上可接受的賦形劑（等）。廣泛的各種醫藥上可接受的賦形劑在該技藝為已知的且不需要在本文中詳細地討論。醫藥上可接受的賦形劑已充足地描述在各種出版品中，包括，例如，A. Gennaro（2000）"Remington： The Science and Practice of Pharmacy," 第 20 版，Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems（1999）H.C. Ansel 等人編輯，第 7 版，Lippincott, Williams, & Wilkins; 及 Handbook of Pharmaceutical Excipients（2000）A.H. Kibbe 等人編輯，第 3 版，Amer. Pharmaceutical Assoc。

大眾可輕易地得到醫藥上可接受的賦形劑，例如媒液、佐藥、載體或稀釋劑。而且，大眾可輕易地得到醫藥上

(82)

可接受輔助物質，例如 pH 調節和緩衝劑、張力調節劑、安定劑、濕潤劑等等。

在一些具體實施例中，藥劑在水性緩衝液中調配。適當水性緩衝液包括（但不限制於）從 5mM 到 100mM 濃度改變的乙酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、和磷酸鹽緩衝劑。在一些具體實施例中，水性緩衝液包括提供等滲溶液的試劑。該等試劑包括（但不限制於）氯化鈉；和糖例如，甘露醇、糊精、蔗糖，等等。在一些具體實施例中，水性緩衝液進一步地包括非離子界面活性劑例如聚山梨酯 20 或 80。任意地該等調配物可進一步地包括防腐劑。適當的防腐劑包括（但不限制於）苯甲醇、酚、氯丁醇、殺藻胺，等等。在許多情況中，調配物儲存在約 4℃。調配物也可冷凍乾燥，在該情況中他們通常包括例抗凍劑如蔗糖、海藻糖、乳糖、麥芽糖、甘露醇，等等。冷凍乾燥之調配物可儲存延長時間，甚至在室溫下。

同樣地，藥劑的投予可以各種方式達成，包括口服、經頰和直腸，非經腸道、腹膜內、皮內、皮下、肌肉內、經皮、氣管內等投予。在許多具體實施例中，投予係藉由快速濃注，例如，皮下快速濃注、肌肉內快速濃注，等等。

本發明的醫藥組成物可口服地、非經腸道或經由植入貯器投予。較佳口服的投予或藉由注射投予。

本發明醫藥組成物之皮下投予係使用標準的方法和裝置完成，例如，用針和注射器，皮下注射通路遞送系統，

(83)

等等。參見，例如，美國專利第 3,547,119；4,755,173；4,531,937；4,311,137；和 6,017,328 號。用於將本發明醫藥組成物投予到病人的皮下注射通路移植和裝置的組合在本稱為“皮下注射通路遞送系統”。在許多具體實施例中，皮下投予藉由針和注射器以快速濃注遞送達成。

在藥劑劑量形式中，藥劑可以他們的醫藥上可接受的鹽之調配物形式投予，或他們也可單獨地或適當合併使用，以及與其他的醫藥上活性化合物併用。下列方法和賦形劑只為舉例且完全沒有限制。

口服製劑，藥劑可單獨地或與適當的添加劑，例如，與習知添加劑，例如乳糖、甘露醇、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；與黏合劑，例如結晶纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；與崩散劑，例如玉黍蜀澱粉、馬鈴薯澱粉或羧甲基維維素鈉；與潤滑劑，例如滑石或硬脂酸鎂；和如果需要，與稀釋劑、緩衝劑、溼潤劑、防腐劑和調味劑組合使用以製造錠劑、粉末、顆粒或膠囊。

藥劑可藉由將他們溶解、懸浮或乳化在水或非水溶劑，例如蔬菜或其他相似的油類、合成脂肪族酸甘油酯；高級脂肪族酸或丙二醇的酯中；和如果需要，與習知添加劑例如溶解化劑、等張劑、懸浮劑、乳化劑、安定劑和防腐劑調配成用於注射的製劑。

此外，藥劑可藉由與各種基質例如乳化基質或水溶性基質混合做成栓劑。本發明的化合物可經由栓劑直腸地投予。栓劑可包括賦形劑例如可可奶油、卡波蠟和聚乙烯二

(84)

醇類，其在身體溫度熔化，然而在室溫凝固。

可提供口服或直腸投予之單位劑量形式，例如糖漿、酏劑和懸浮液，其中每個劑量單位，例如，一藥匙、一湯匙、錠劑或栓劑，包含預定量之包含一或多種的抑制劑的組成物。同樣地，用於注射或靜脈內投予之單位劑量形式可在醫藥組成物中包含抑制劑（等），其為在滅菌水、生理鹽水或其醫藥可接受的載體中的溶液。

術語“單位劑量形式”，如使用在本文中，係指可適合作為人和動物患者之單一劑量的物理上不連續的單位，每個單位包含計算足以產生所要效果之預定量的本發明化合物，與醫藥上可接受的稀釋劑、載體或媒液結合。本發明的新單位劑量形式的規格視所使用的特定化合物和將達成的效果，和每個化合物在宿主中相關藥效學而定。

大眾可輕易地得到醫藥上可接受的賦形劑，例如媒液、佐藥、載體或稀釋劑。而且，大眾可輕易地得到醫藥上可接受輔助物質，例如 pH 調節和緩衝劑、張力調節劑、安定劑、濕潤劑等等。

其他抗病毒劑

如上述所討論的，在一些具體實施例中標的方法將藉由投予 NS3 抑制劑（其為式 I 之化合物），和任意地一或多種額外抗病毒劑（等）進行。

在一些具體實施例中，該方法進一步地包括一或多種的干擾素受體促動劑（等）的投予。干擾素受體促動劑描

(85)

述在上文中。

在其他具體實施例中，該方法進一步地包括匹非尼度或匹非尼度同系物之投予。匹非尼度和匹非尼度同系物描述於上文中。

適合使用於合併藥物治療中的額外抗病毒劑包括（但不限制於）核苷和核苷同系物。非限制例子包括疊氮胸苷（AZT）（齊多呋啶（zidovudine）），及其同系物和衍生物；2',3'-二脫氧肌苷（DDI）（去羥肌苷），及其同系物和衍生物；2',3'-二脫氧胞苷（DDC）（二脫氧胞苷），及其同系物和衍生物；2',3'-雙脫氫-2',3'-雙脫氧胸苷（D4T）（斯塔□定（stavudine）），及其同系物和衍生物；孔碧維（combivir）；阿巴卡韋（abacavir）；阿地福韋（adefovir dipoxil）；西多福韋（cidofovir）；利巴韋林；利巴韋林同系物；等等。

在一些具體實施例中，該方法進一步包括利巴韋林的投予。

利巴韋林，1- β -D-核糖呋喃基-1H-1,2,4-三唑-3-羧醯胺，為一種可得自 Calif 之 Costa Mesa 的 ICN 製藥公司且描述在第 11 版默克索引中化合物編號 8199 之核苷同系物。其製造和調配描述在美國專利第 4,211,771 號中。本發明也意欲使用利巴韋林的衍生物（參見，例如，美國專利第 6,277,830 號）。利巴韋林以膠囊或錠劑形式口服投予，或與干擾素受體促動劑相同或不同的投予形式和相同或不同的路徑投予。當然，意欲投予其他類型的利巴韋林，

(86)

如他們變成可利用時，例如鼻噴霧、經皮、靜脈內地、藉由栓劑，藉由緩釋劑量形式，及其他。任何的投予形式將作用只要該等適當的劑量被遞送而沒有破壞活性成分。

在一些具體實施例中，在 NS3 抑制劑化合物治療之整個過程期間投予額外抗病毒劑。在其他具體實施例中，額外抗病毒劑在與 NS3 抑制劑化合物治療的時間重疊的時間週期投予，例如，額外抗病毒劑治療可在 NS3 抑制劑化合物治療開始之前開始且在 NS3 抑制劑化合物治療結束之前結束；額外抗病毒劑治療可在 NS3 抑制劑化合物治療開始之後開始且在 NS3 抑制劑化合物治療結束之後結束；額外抗病毒劑治療可在 NS3 抑制劑化合物治療開始之後開始且在 NS3 抑制劑化合物治療結束之前結束；或額外抗病毒劑治療可在 NS3 抑制劑化合物治療開始之前開始和在 NS3 抑制劑化合物治療結束之後結束。

治療方法

單一藥物治療 (monotherapy)

本發明的 NS3 抑制劑化合物可使用於 HCV 疾病之急性或慢性治療。在許多具體實施例中，NS3 抑制劑化合物投予約 1 天到約 7 天，或約 1 星期到約 2 星期，或約 2 星期到約 3 星期，或約 3 星期到約 4 星期，或約 1 月到約 2 個月，或約 3 個月到約 4 個月，或約 4 個月到約 6 個月，或約 6 個月到約 8 個月，或約 8 個月到約 12 個月，或至少一年之週期，且可投予更長的時間週期。NS3 抑制劑化

(87)

合物可每天投予 5 次、每天 4 次、tid、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow、每月三次、或每月一次。在其他具體實施例中，NS3 抑制劑化合物以同連續灌注投予。

在許多具體實施例中，本發明的 NS3 抑制劑化合物口服投予。

有關上述治療病人的 HCV 疾病之方法，本發明的 NS3 抑制劑化合物可以每天從約 0.01 毫克到約 100 毫克/公斤病人體重的劑量，每天 1 到 5 分開次劑量投予至病人。在一些具體實施例中，NS3 抑制劑化合物以每天約 0.5 毫克到約 75 毫克//公斤病人體重的劑量，每天 1 到 5 分開次劑量投予。

可與載體材料合併以產生劑量形式之活性成分的量可視欲治療之宿主和投予之特別模態而改變。典型的醫藥製劑可包含從約 5% 到約 95% 活性成分 (w/w)。在其他具體實施例中，醫藥製劑可包含從約 20% 到約 80% 的活性成分。

該技藝術者應容易地了解劑量含量可以特定 NS3 抑制劑化合物的功能、症狀的嚴重性和個體對副作用的敏感性而改變。給定的 NS3 抑制劑化合物的較佳劑量由熟習該項技術者可藉多種方法容易地決定。較佳的方法為測量所給予的干擾素受體促動劑的生理效力。

在許多具體實施例中，NS3 抑制劑化合物以多劑量投予。例如，NS3 抑制劑化合物每月投予一次、每月兩次、每月三次、每隔一星期 (qow)、每星期一次 (qw)、每

(88)

星期兩次 (biw) 、 每星期三次 (tiw) 、 每星期四次 、 每星期五次 、 每星期六次 、 每隔一天 (qod) 、 每天 (qd) 、 一天兩次 (qid) 、 或一天三次 (tid) ， 經過從約一天到約一星期 、 從約二星期到約四個星期的 、 從約一個月到約二個月 、 從約二個月到約四個月 、 從約四個月到約六個月 、 從約六個月到約八個月 、 從約八個月到約 1 年 、 從約 1 年到約 2 年 、 或從約 2 年到約 4 年之範圍 、 或更多的時間週期 。

與利巴韋林的合併藥物治療

在一些具體實施例中，該等方法提供包含投予如上所述之 NS3 抑制劑化合物和有效量的利巴韋林之合併藥物治療。利巴韋林可以每天約 400 毫克，約 800 毫克，約 1000 毫克，或約 1200 毫克之劑量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包括在 NS3 抑制劑化合物治療之所要過程的期間將治療有效量的利巴韋林共投予至病人。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包括在 NS3 抑制劑化合物治療之所要過程的期間將每天約 800 毫克到 1200 毫克的利巴韋林口服共投予至病人。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包括在 NS3 抑制劑化合物治療之所要過程的期間將 (a) 如果病人少於 75 公斤的體重，每天 1000 毫克利

(89)

巴韋林口服地或 (b) 如果病人具有大於或等於 75 公斤體重，每天 1200 毫克利巴韋林口服地共投予至病人，其中利巴韋林之每天劑量任意地分成 2 份劑量。

與左韋林的合併藥物治療

在一些具體實施例中，該等方法提供包含投予如上所述之 NS3 抑制劑化合物和有效量的左韋林之合併藥物治療。左韋林通常以每天從約 30 毫克到約 60 毫克，從約 60 毫克到約 125 毫克，從約 125 毫克到約 200 毫克，從約 200 毫克到約 300 克，從約 300 毫克到約 400 毫克，從約 400 毫克到約 1200 毫克，從約 600 毫克到約 1000 毫克，或從約 700 到約 900 毫克每天，或約 10 毫克/公斤體重之範圍的量投予。在一些具體實施例中，在 NS3 抑制劑化合物治療之所要過程的期間以每天約 400，約 800，約 1000，或約 1200 毫克之劑量口服投予左韋林。

與維拉麥得的合併藥物治療

在一些具體實施例中，該等方法提供包含投予如上所述之 NS3 抑制劑化合物和有效量的維拉麥得之合併藥物治療。維拉麥得通常以每天從約 30 毫克到約 60 毫克，從約 60 毫克到約 125 毫克，從約 125 毫克到約 200 毫克，從約 200 毫克到約 300 克，從約 300 毫克到約 400 毫克，從約 400 毫克到約 1200 毫克，從約 600 毫克到約 1000 毫克，或從約 700 到約 900 毫克，或約 10 毫克/公斤體重之範圍

(90)

的量投予。在一些具體實施例中，在 NS3 抑制劑化合物治療之所要過程的期間以每天約 800 或約 1600 毫克之劑量口服投予維拉麥得。

與胸腺素- α 的合併藥物治療

在一些具體實施例中，該等方法提供包含投予如上所述之 NS3 抑制劑化合物和有效量的胸腺素- α 之合併藥物治療。胸腺素- α (ZadaxinTM) 通常以皮下注射投予。胸腺素- α 可在 NS3 抑制劑化合物治療之所要過程的期間 tid、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow、每月三次、每月一次、實質上連續地、或連續地投予。在許多具體實施例中，胸腺素- α 在 NS3 抑制劑化合物治療之所要過程的期間每星期投予兩次。

胸腺素- α 的有效劑量在從約 0.5 毫克到約 5 毫克，例如，從約 0.5 毫克到約 1.0 毫克，從約 1.0 毫克到約 1.5 毫克，從約 1.5 毫克到約 2.0 毫克，從約 2.0 毫克到約 2.5 毫克，從約 2.5 毫克到約 3.0 毫克，從約 3.0 毫克到約 3.5 毫克，從約 3.5 毫克到約 4.0 毫克，從約 4.0 毫克到約 4.5 毫克，或從約 4.5 毫克到約 5.0 毫克之範圍。在特別具體實施例中，胸腺素- α 以包含 1.0 毫克或 1.6 毫克之量的劑量投予。

胸腺素- α 可投予經過從約一天到約一星期，從約二星期到約四星期，從約一個月到約二個月，從約二個月到約四個月，從約四個月到約六個月，從約六個月到約八個

(91)

月，從約八個月到約 1 年，從約 1 年到約 2 年，或從約 2 年到約 4 年的範圍，或更多之時間週期。在一具體實施例中，胸腺素- α 在 NS3 抑制劑化合物治療之所要過程的期間投予。

與干擾素（等）的合併藥物治療

在許多具體實施例中，該等方法提供包含投予如上所述之 NS3 抑制劑化合物和有效量的干擾素受體促動劑之合併藥物治療。在一些具體實施例中，在本發明的治療方法中共投予式 I 之化合物和類型 I 或 III 干擾素受體促動劑。適合使用於本文之類型 I 干擾素受體促動劑包括任何的干擾素- α (IFN- α)。在某些具體實施例中，干擾素- α 為 PEG 基化干擾素- α 。在某些其他具體實施例中，干擾素- α 為一種復合干擾素，例如 INFERGEN® 干擾素 alfacon-1。在其他具體實施例中，干擾素- α 為單 PEG (30 kD-線性)-基化復合干擾素。

IFN- α 的有效劑量在從約 3 微克到約 27 微克，從約 3 MU 到約 10 MU，從約 90 微克到約 180 微克，或從約 18 ug 到約 90 微克之範圍。INFERGEN® 復合干擾素 IFN- α 的有效劑量包括每劑量約 3 微克，約 6 微克，約 9 微克，約 12 微克，約 15 微克，約 18 微克，約 21 微克，約 24 微克，約 27 微克，或約 30 微克之藥物。IFN- α 2a 和 IFN- α 2b 的有效劑量在每劑量從 3 百萬個單位 (MU) 到 10 MU 之範圍。PEGASYS® PEG 基化 IFN- α 2a 的有效劑量包含

(92)

每劑量約 90 微克到 270 微克，或約 180 微克之藥物的量。PEG-INFERGEN® PEG 基化 IFN- α 2b 包含每劑量每公斤體重約 3.0 微克到 0.5 微克的藥物。PEG 基化復合干擾素 (PEG-CIFN) 的有效劑量包含每劑量 PEG-CIFN 約 18 微克到約 90 微克，或從約 27 微克到約 60 微克，或約 45 微克的 CIFN 胺基酸重量之量。單 PEG (30 kD-線性) -基化 CIFN 的有效劑量包含每劑量約 45 微克到約 270 微克，或約 60 微克到約 180 微克，或約 90 微克到約 120 微克之藥物的量。IFN- α 可每天、每隔一天、一星期一次、一星期三次、每隔一星期、每月三次、每月一次、實質上連續地或連續地投予。

許多具體實施例中，類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑及/或類型 II 干擾素受體促動劑投予約 1 天到約 7 天，或約 1 星期到約 2 星期，或約 2 星期到約 3 星期，或約 3 星期到約 4 星期，或約 1 個月到約 2 個月，或約 3 個月到約 4 個月，或約 4 個月到約 6 個月，或約 6 個月到約 8 個月，或約 8 個月到約 12 個月，或至少一年之週期，和可投予更長時間的週期。劑量制度可包括 tid、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow，每月三次，或每個月的投予。在一些具體實施例中，本發明提供任何上述的方法，其中在所要的治療期間，所要劑量的 IFN- α 藉由快速濃注 (bolus) 遞送 qd、qod、tiw、biw、qw、qow，每月三次，或每月皮下投予至病人，或每天實質上連續或連續的遞送皮下投予到病人。在其他具體實施例中，本發明提供任何

(93)

上述的方法，其中在所要的治療期間，所要劑量的 PEG 基化 IFN- α (PEG-IFN- α) 藉由快速濃注遞送 qw、qow、每月三次，或每月皮下投予至病人。

在其他具體實施例中，在本發明的治療方法中共投予 NS3 抑制劑化合物和類型 II 干擾素受體促動劑。適合使用於本文中之類型 II 干擾素受體促動劑包括任何的干擾素- γ (IFN- γ)。

IFN- γ 的有效劑量可在從約 0.5 微克/米² 到約 500 微克/米²，通常從約 1.5 微克/米² 到 200 微克/米² 之範圍，視病人的大小而定。此活性以每 50 微克蛋白質 10⁶ 國際單位 (U) 為基準。IFN- γ 可每天、每隔一天、一星期三次、或實質上連續地或連續地投予。

在感興趣之特殊具體實施例中，IFN- γ 以從約 25 微克到約 500 微克，從約 50 微克到約 400 微克，或從約 100 微克到約 300 微克之單位劑量形式人投予個體。在感興趣之特殊具體實施例中，劑量為約 200 微克 INF- γ 。在許多感興趣之具體實施例中，投予 IFN- γ 1b。

在劑量為每劑量 200 微克 IFN- γ 之情形中，每公斤體重 (假定從約 45 公斤到約 135 公斤之體重範圍) 之 IFN- γ 的量在從每公斤體重約 4.4 微克 IFN- α 到每公斤約體重 1.48 微克 IFN- γ 之範圍。

標的個體之體表面積通常從約 1.33 米² 到約 2.50 米² 之範圍。因此，在許多具體實施例中，IFN- γ 劑量在從約 150 微克/米² 到約 20 微克/米² 之範圍。例如，IFN- γ 劑

(94)

量從約 20 微克/米²到約 30 微克/米²，從約 30 微克/米²到約 40 微克/米²，從約 40 微克/米²到約 50 微克/米²，從約 50 微克/米²到約 60 微克/米²，從約 60 微克/米²到約 70 微克/米²，從約 70 微克/米²到約 80 微克/米²，從約 80 微克/米²到約 90 微克/米²，從約 90 微克/米²到約 100 微克/米²，從約 100 微克/米²到約 110 微克/米²，從約 110 微克/米²到約 120 微克/米²，從約 120 微克/米²到約 130 微克/米²，從約 130 微克/米²到約 140 微克/米²，或從約 140 微克/米²到約 150 微克/米²之範圍。在一些具體實施例中，劑量組在從約 25 微克/米²到約 100 微克/米²之範圍。在其他具體實施例中，劑量組在從約 25 微克/米²到約 50 微克/米²之範圍。

在一些具體實施例中，類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑以第一種劑量制度投予，接著第二種劑量制度投予。類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑的第一種劑量制度（也稱為“誘導（induction）制度”）通常包括較高劑量的類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑的投予。例如，在 Infergen® 復合 IFN- α （CIFN）的情況，第一種劑量制度包含投予約 9 微克、約 15 微克、約 18 微克、或約 27 微克之 CIFN。第一種劑量制度可包含單一劑量事件，或至少二或更多的劑量事件。類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑的第一種劑量制度可每天、每隔一天、一星期三次、每隔一星期、每月三次、每月一次、實質上連續地或連續地投予。

(95)

類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑的第一種劑量制度在第一個時段投予，其時間週期可為至少約 4 星期，至少約 8 星期，或至少約 12 星期。

類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑的第二種劑量制度（也稱為“維持劑量”）通常包括投予較低量的類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑。例如，在 C1FN 的情況中，第二種劑量制度包含投予至少約 3 微克、至少約 9 微克、至少約 15 微克、或至少約 18 微克之劑量的 C1FN。第二種劑量制度可包含單一劑量事件，或至少二或更多的劑量事件。

類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑的第二種劑量制度可每天、每隔一天、一星期三次、每隔一星期、每月三次、每月一次、實質上連續地或連續地投予。

在一些具體實施例中，其中投予類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑之“誘導”/“維持”劑量制度，類型 II 干擾素受體促動劑（例如，IFN- γ ）之“負荷（priming）”劑量包括在內。在這些具體實施例中，IFN- γ 投予從約 1 天到約 14 天，從約 2 天到約 10 天，或從約 3 天到約 7 天之時間週期，在開始用類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑治療之前。這段時間稱為“負荷”階段。

在一些具體實施例中，類型 II 干擾素受體促動劑治療在以類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑治療的整個週期繼續。在其他具體實施例中，在以類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑治療結束之前中斷類型 II 干擾素受體促動劑

(96)

治療。在這些具體實施例中，以類型 II 干擾素受體促動劑治療的總時間（包括“負荷”階段）為從約 2 天到約 30 天，從約 4 天到約 25 天，從約 8 天到約 20 天，從約 10 天到約 18 天，或到約 16 天從約 12 天。在其他具體實施例中，一旦類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑治療開始，中斷類型 II 干擾素受體促動劑治療。

在其他具體實施例中，類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑以單一劑量制度投予。例如，在 C1FN 的情況中，C1FN 的劑量通常在從約 3 微克到約 15 微克，或從約 9 微克到約 15 微克之範圍。類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑的劑量通常以每天、每隔一天、一星期三次、每隔一星期、每月三次、每月一次、或實質上連續地投予。類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑的劑量被投予一段時間，該時間週期可為，例如，從至少約 24 星期到至少約 48 星期，或更長。

在一些具體實施例中，其中投予單一劑量制度之類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑，類型 II 干擾素受體促動劑（例如，IFN- γ ）之“負荷”劑量包括在內。在這些具體實施例中，在開始用類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑治療之前投予 IFN- γ 經過從約 1 天到約 14 天，從約 2 天到約 10 天，或從約 3 天到約 7 天之時間週延。這段時間稱為“負荷”階段。在一些具體實施例中，類型 II 干擾素受體促動劑治療在以類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑治療的整個週期繼續。在其他具體實施例中，在以類型 I 或

(97)

類型 III 干擾素受體促動劑治療結束之前中斷類型 II 干擾素受體促動劑治療。在這些具體實施例中，以類型 II 干擾素受體促動劑治療的總時間（包括“負荷”階段）為從約 2 天到約 30 天，從約 4 天到約 25 天，從約 8 天到約 20 天，從約 10 天到約 18 天，或到約 16 天從約 12 天。在其他具體實施例中，一旦類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑治療開始，中斷類型 II 干擾素受體促動劑治療。

在額外具體實施例中，在本發明的方法中在所要的治療期間共投予 NS3 抑制劑化合物、類型 I 或 III 干擾素受體促動劑和類型 II 干擾素受體促動劑。在一些具體實施例中，在本發明的方法中在所要的治療期間共投予 NS3 抑制劑化合物、干擾素- α 和干擾素- γ 。

在一些具體實施例中，本發明提供有效治療病人之 HCV 感染之使用某量的類型 I 或類型 III 干擾素受體促動劑、類型 II 干擾素受體促動劑和 NS3 抑制劑化合物之方法。

在一些具體實施例中，本發明提供在 HCV 感染病人的治療中使用有效量的 IFN- α 、IFN- γ ，和 NS3 抑制劑化合物之方法。在一具體實施例中，本發明提供一種在 HCV 感染病人的治療中使用有效量的復合 IFN- α 、IFN- γ ，和 NS3 抑制劑化合物治療病人的 HCV 感染之方法。

一般，適合使用於本發明方法中的復合干擾素（CIFN）和 IFN- γ 之有效量由 1 微克 CIFN：10 微克 IFN- α 的劑量比提供，其中 CIFN 和 IFN- γ 皆為未 PEG 基化和未糖基

(98)

化。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在 HCV 感染病人的治療中使用有效量之 INFERGEN® 複合 IFN- α 和 IFN- γ ，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 INFERGEN®，其每一劑量 INFERGEN® 包含約 1 微克至約 30 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- γ ，其每一劑量之 IFN- γ 包含約 10 微克到約 300 微克之量的藥物，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 INFERGEN® 複合 IFN- α 和 IFN- γ ，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 INFERGEN®，其每一劑量 INFERGEN® 包含約 1 微克至約 9 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- γ ，其每一劑量之 IFN- γ 包含約 10 微克到約 100 微克之量的藥物，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，

(99)

其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 INFERGEN® 複合 IFN- α 和 IFN- γ ，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 INFERGEN®，其每一劑量 INFERGEN® 包含約 1 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- γ ，其每一劑量之 IFN- γ 包含約 10 微克到約 50 微克之量的藥物，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 INFERGEN® 複合 IFN- α 和 IFN- γ ，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 INFERGEN®，其每一劑量 INFERGEN® 包含約 9 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- γ ，其每一劑量之 IFN- γ 包含約 90 微克到約 100 微克之量的藥物，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 INFERGEN® 複合 IFN- α 和 IFN- γ ，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 INFERGEN®，

(100)

其每一劑量 INFERGEN®包含約 30 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- γ ，其每一劑量之 IFN- γ 包含約 200 微克到約 300 微克之量的藥物，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEG 基化復合 IFN- α 和 IFN- γ ，其包含 qw、qow、每月三次或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEG 基化復合 IFN- α (PEG-CIFN)，其每一劑量之 PEG-CIFN 包含約 4 微克到約 60 微克之量的 CIFN 胺基酸重量，併用每星期總劑量之 IFN- γ ，其包含每星期約 30 微克到約 1000 微克之量的藥物以分開劑量 qd、qod、tiw、biw 皮下投予，或實質上連續地或連續地投予，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEG 基化復合 IFN- α 和 IFN- γ ，其包含 qw、qow、每月三次或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEG 基化復合 IFN- α (PEG-CIFN)，其每一劑量之 PEG-CIFN 包含約 18 微克到約 24 微克之量的 CIFN 胺基酸重量，併用每星期總劑量之 IFN- γ ，其包含每星期約 100 微克到約 300 微克之量的藥物以分開劑量 qd、qod、tiw、biw 皮下投予，或實質上連續地或連續地投予，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期

(101)

間。

一般，適合使用於本發明方法中的 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 IFN- γ 之有效量以 1 百萬單位 (MU) 之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c : 30 微克之 IFN- γ 的劑量比提供，其中 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 及 IFN- γ 兩者皆為未 PEG 基化和未糖基化種類。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 TNF- γ ，其包含 qd、qod、tiw、biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c，其每一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 包含約 1 MU 到約 20 MU 之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- γ 拮抗劑，其每一劑量的 IFN- γ 包含約 30 微克到 600 毫克之量的藥物，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 TNF- γ ，其包含 qd、qod、tiw、biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c，其每一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 包含約 3 MU 之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- γ 拮抗劑，其每一劑量的 IFN- γ 包含約 100 毫克之量的藥物，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

(102)

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和 TNF- γ ，其包含 qd、qod、tiw、biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c，其每一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 包含約 10 MU 之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- γ 拮抗劑，其每一劑量的 IFN- γ 包含約 300 毫克之量的藥物，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEGASYS® PEG 基化 IFN- α 2a 和 TNF- γ ，其包含 qw、qow、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEGASYS®，其每一劑量之 PEGASYS® 包含約 90 微克到約 360 微克之量的藥物，併用每星期總劑量之 IFN- γ ，其包含每星期約 30 微克到約 10,00 微克之量的藥物以分開劑量 qd、qod、tiw、biw 皮下投予，或實質上連續地或連續地投予，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEGASYS® PEG 基化 IFN- α 2a 和 TNF- γ ，其包含 qw、qow、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEGASYS®，其每一劑量之 PEGASYS® 包含約 180 微克之量的藥物，併用每星期總劑量之 IFN- γ ，其包含每星期約

(103)

100 微克到約 300 微克之量的藥物以分開劑量 qd、qod、tiw、biw 皮下投予，或實質上連續地或連續地投予，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEG-INTRON® PEG 基化 IFN- α 2b 和 TNF- γ ，其包含 qw、qow、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEG-INTRON®，其每一劑量之 PEG-INTRON®包含每公斤體重約 0.75 微克到約 3.0 微克之量的藥物，併用每星期總劑量的 TNF- γ ，其包含每星期約 30 微克到約 1,000 微克之量的藥物以分開劑量 qd、qod、tiw、biw 皮下投予，或實質上連續地或連續地投予，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEG-INTRON® PEG 基化 IFN- α 2b 和 TNF- γ ，其包含 qw、qow、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEG-INTRON®，其每一劑量之 PEG-INTRON®包含每公斤體重約 1.5 微克之量的藥物，併用每星期總劑量的 TNF- γ ，其包含每星期約 100 微克到約 300 微克之量的藥物以分開劑量 qd、qod、tiw、biw 皮下投予，或實質上連續地或連續地投予，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感

(104)

染之個體；和 qd 或 tiw 皮下投予 9 微克 INFERGEN® 復合 IFN- α ，及 qd 口服投予利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和 qd 或 tiw 皮下投予之 9 微克 INFERGEN® 復合 IFN- α ；tiw 皮下投予之 50 微克 Actimmune® 人類 IFN- γ 1b；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和 qd 或 tiw 皮下投予之 9 微克 INFERGEN® 復合 IFN- α ；tiw 皮下投予之 100 微克 Actimmune® 人類 IFN- γ 1b；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和 qd 或 tiw 皮下投予之 9 微克 INFERGEN® 復

(105)

合 IFN- α ；及 tiw 皮下投予之 50 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和 qd 或 tiw 皮下投予之 9 微克 INFERGEN®復合 IFN- α ；及 tiw 皮下投予之 100 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和 qd 或 tiw 皮下投予之 9 微克 INFERGEN®復合 IFN- α ；tiw 皮下投予之 25 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和 qd 或 tiw 皮下投予之 9 微克 INFERGEN®復合 IFN- α ；tiw 皮下投予之 200 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，

(106)

其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和 qd 或 tiw 皮下投予之 9 微克 INFERGEN® 復合 IFN- α ；及 tiw 皮下投予之 25 微克 Actimmune® 人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和 qd 或 tiw 皮下投予之 9 微克 INFERGEN® 復合 IFN- α ；及 tiw 皮下投予之 200 微克 Actimmune® 人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 100 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 100 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ；tiw 皮下投予之 50 微克 Actimmune® 人類 IFN- γ 1b；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投

(107)

予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 100 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ；tiw 皮下投予之 100 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 100 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ；及 tiw 皮下投予之 50 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 100 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ；及 tiw 皮下投予之 100 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，

(108)

其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 150 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 150 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ；tiw 皮下投予之 50 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 150 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ；tiw 皮下投予之 100 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b；及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

(109)

。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 150 微克單 PEG (30 kD-線性) - 基化復合 IFN- α ；及 tiw 皮下投予之 50 微克 Actimmune® 人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 150 微克單 PEG (30 kD-線性) - 基化復合 IFN- α ；及 tiw 皮下投予之 100 微克 Actimmune® 人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 200 微克單 PEG (30 kD-線性) - 基化復合 IFN- α ，及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 200 微克單 PEG (

(110)

30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ; tiw 皮下投予之 50 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b ; 及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 200 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ; tiw 皮下投予之 100 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b ; 及 qd 口服投予之利巴韋林之制度，其中治療期間為 48 星期。在此具體實施例中，對於重量少於 75 公斤的個體，利巴韋林以 1000 毫克之量投予，和對於重 75 公斤或更多的個體以 1200 毫克之量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 200 微克單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ; 及 tiw 皮下投予之 50 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包含將有效量的 NS3 抑制劑投予至具有 HCV 感染之個體；和每 10 天或 qw 皮下投予之 200 微克單 PEG (

(111)

30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ；及 tiw 皮下投予之 100 微克 Actimmune®人類 IFN- γ 1b 之制度，其中治療期間為 48 星期。

任何上述包括投予 NS3 抑制劑、類型 I 干擾素受體促動劑（例如，IFN- α ）和類型 II 擾素受體促動劑（例如，IFN- γ ）之方法，可藉由投予有效量的 TNF- α 拮抗劑（例如，除了匹非尼度或匹非尼度同系物之外的 TNF- α 拮抗劑）增大。典型的，適合使用於該合併藥物治療中之非限制 TNF- α 拮抗劑包括 ENBREL®、REMICADE®和 HUMIRA™。

在一個具體實施例中，本發明提供一種在 HCV 感染病人的治療中使用有效量的 ENBREL®；有效量的 IFN- α ；有效量的 IFN- γ ，和有效量的 NS3 抑制劑之方法，包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每隔一個月一次或每天實質上連續地或連續地皮下地投予至病人一劑量 ENBREL®，其包含每一劑量從約 0.1 微克到約 23 毫克，從約 0.1 微克到約 1 微克，從約 1 微克到約 10 微克，從約 10 微克到約 100 微克，從約 100 微克到約 1 毫克，從約 1 毫克到約 5 毫克，從約 5 毫克到約 10 毫克，從約 10 毫克到約 15 毫克，從約 15 毫克到約 20 毫克，或從約 20 毫克到約 23 毫克之 ENBREL®之量的 ENBREL®，在治療之所要期間。

在一個具體實施例中，本發明提供一種在 HCV 感染病人的治療中使用有效量的 REMICADE®；有效量的 IFN-

(112)

α ; 有效量的 IFN- γ , 和有效量的 NS3 抑制劑之方法 , 包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每隔一個月一次或每天實質上連續地或連續地靜脈內地投予至病人一劑量之 REMICADE® , 其每一劑量之 REMICADE® 包含從約 0.1 毫克/公斤到約 4.5 毫克/公斤 , 從約 0.1 毫克/公斤到約 0.5 毫克/公斤 , 從約 0.5 毫克/公斤到約 1.0 毫克/公斤 , 從約 1.0 毫克/公斤到約 1.5 毫克/公斤 , 從約 1.5 毫克/公斤到約 2.0 毫克/公斤 , 從約 2.0 毫克/公斤到約 2.5 毫克/公斤 , 從約 2.5 毫克/公斤到約 3.0 毫克/公斤 , 從約 3.0 毫克/公斤到約 3.5 毫克/公斤 , 從約 3.5 毫克/公斤到約 4.0 毫克/公斤 , 或從約 4.0 毫克/公斤到約 4.5 毫克/公斤之量 , 在治療之所要期間。

在一個具體實施例中 , 本發明提供一種在 HCV 感染病人的治療中使用有效量的 HUMIRA™、有效量的 IFN- α ; 有效量的 IFN- γ 和有效量的 NS3 抑制劑之方法 , 包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每隔一個月一次或每天實質上連續地或連續地皮下地投予至病人一劑量之 HUMIRA™ , 其每一劑量 HUMIRA™ 包含從約 0.1 微克到約 35 毫克 , 從約 0.1 微克到約 1 克 , 從約 1 微克到約 10 微克 , 從約 10 微克到約 100 微克 , 從約 100 微克到約 1 毫克 , 從約 1 毫克到約 5 毫克 , 從約 5 毫克到約 10 毫克 , 從約 10 毫克到約 15 毫克 , 從約 15 毫克到約 20 毫克 , 從約 20 毫克到約 25 毫克 , 從約 25 毫克到約 30 毫克 , 或從約 30 毫克到約 35 毫克之量 , 在治療之

(113)

所要期間。

與匹非尼度的合併藥物治療

在許多具體實施例中，該等方法提供包含投予如上所述之 NS3 抑制劑化合物，和有效量的匹非尼度或匹非尼度同系物之合併藥物治療。在一些具體實施例中，在本發明治療方法中共投予 NS3 抑制劑化合物、一或多種的干擾素受體促動劑（等）和匹非尼度或匹非尼度同系物。在某些具體實施例中，共投予 NS3 抑制劑化合物、類型 I 干擾素受體促動劑和匹非尼度（或匹非尼度同系物）。在其他具體實施例中，共投予 NS3 抑制劑化合物，類型 I 干擾素受體促動劑、類型 II 干擾素受體促動劑和匹非尼度（或匹非尼度同系物）。適合使用於本文中的類型 I 干擾素受體促動劑包括任何的 IFN- α ，例如干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 alfacon-1 和 PEG 基化 IFN- α ，例如珮格西施（peginterferon） α -2a、珮格西施 α -2b 和 PEG 基化復合干擾素，例如單 PEG（30 kD，直鏈）-基化復合干擾素。合使用於本文中的類型 II 干擾素受體促動劑包括任何的干擾素- γ 。

匹非尼度或匹非尼度同系物可投予每月一次、每月兩次、每月三次、每星期一次、每星期兩次、每星期三次、每星期四次、每星期五次、每星期六次、每天、或以每天一次到每天 5 次範圍之分開每天劑量經過從約一天到約一星期、從約二星期到約四星期、從約一個月到約二個月、

(114)

從約二個月到約四個月、從約四個月到約六個月、從約六個月到約八個月、從約八個月到約1年、從約1年到約2年、或從約2年到約4年之範圍、或更多之時間週期。

匹非尼度或特定匹非尼度同系物的有效劑量包括以重量計的劑量在從約5毫克/公斤/天到約125毫克/公斤/天的範圍，或每天約400毫克到約3600毫克，或每天約800毫克到約2400毫克，或每天約1000毫克到約1800毫克，或每天約1200毫克到約1600毫克的固定劑量，以每天一到五次分開劑量口服投予。適合使用於治療纖維化疾病的匹非尼度和特定匹非尼度同系物之其他劑量和調配物描述在美國專利第5,310,562；5,518,729；5,716,632；和6,090,822號。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成包括在以NS3抑制劑化合物治療之所要期間將治療有效量的匹非尼度或匹非尼度同系物共投予至患者。

與TNF- α 拮抗劑的合併藥物治療

在許多具體實施例中，該等方法提供合併藥物治療，其包含在治療HCV感染的合併藥物治療中投予有效量的如上所述之NS3抑制劑化合物和有效量的TNF- α 拮抗劑。

TNF- α 拮抗劑的有效劑量在每一劑量從0.1微克到40毫克，例如，每一劑量從約0.1微克到約0.5微克，每一劑量從約0.5微克到約1.0微克，每一劑量從約1.0微克

(115)

到每一劑量約 5.0 微克，每一劑量從約 5.0 微克到每一劑量約 10 微克，每一劑量從約 10 微克到約 20 微克，每一劑量從約 20 微克到每一劑量約 30 微克，每一劑量從約 30 微克到每一劑量約 40 微克，每一劑量從約 40 微克到每一劑量約 50 微克，每一劑量從約 50 微克到每一劑量約 60 微克，每一劑量從約 60 微克到每一劑量約 70 微克，每一劑量從約 70 微克到約 80 微克，從每一劑量約 80 微克到每一劑量約 100 微克，每一劑量從約 100 微克到約 150 微克，每一劑量從約 150 微克到約 200 微克，從每一劑量約 200 微克到每一劑量約 250 微克，每一劑量從約 250 微克到約 300 微克，每一劑量從約 300 微克到約 400 微克，每一劑量從約 400 微克到約 500 微克，每一劑量從約 500 微克到約 600 微克，每一劑量從約 600 微克到約 700 微克，每一劑量從約 700 微克到約 800 微克，每一劑量從約 800 微克到約 900 微克，每一劑量從約 900 微克到約 1000 微克，每一劑量從約 1 毫克到約 10 毫克，每一劑量從約 10 毫克到約 15 毫克，每一劑量從約 15 毫克到約 20 毫克，每一劑量從約 20 毫克到約 25 毫克，每一劑量從約 25 毫克到約 30 毫克，每一劑量從約 30 毫克到約 35 毫克每一劑量，或每一劑量從約 35 毫克到約 40 毫克之範圍。

一些具體實施例中，TNF- α 拮抗劑的有效劑量以毫克/公斤體重表示。在這些具體實施例中，TNF- α 拮抗劑的有效劑量為從約 0.1 毫克/公斤體重到約 10 毫克/公斤體重，例如，從約 0.1 毫克/公斤體重到約 0.5 毫克/公斤體重

(116)

，從約 0.5 毫克/公斤體重到約 1.0 毫克/公斤體重，從約 1.0 毫克/公斤體重到約 2.5 毫克/公斤體重，從約 2.5 毫克/公斤體重到約 5.0 毫克/公斤體重，從約 5.0 毫克/公斤體重到約 7.5 毫克/公斤體重，或從約 7.5 毫克/公斤體重到約 10 毫克/公斤體重。

在許多具體實施例中，TNF- α 拮抗劑投予約 1 天到約 7 天、或約 1 星期到約 2 星期、或約 2 星期到約 3 星期、或約 3 星期到約 4 星期、或約 1 月到約 2 個月、或約 3 個月到約 4 個月、或約 4 個月到約 6 個月、或約 6 個月到約 8 個月、或約 8 個月到約 12 個月、或至少一年的週期，和可投予更長時間週期。TNF- α 拮抗劑可 tid、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow、每月三次，每月一次，實質上連續地，或連續地投予。

在許多具體實施例中，投予多劑量之 TNF- α 拮抗劑。例如，每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一星期（qow）、每星期一次（qw）、每星期兩次（biw）、每星期三次（tiw）、每星期四次、每星期五次、每星期六次、每隔一天（qod）、每天（qd）、一天（bid）兩次、或一天三次（tid）、實質上連續地、或連續地投予 TNF- α 拮抗劑，經過從約一天到約一星期，從到約四星期的約二星期，從到約二個月的約一個月，從到約四個月的約二個月，從到約六個月的約四個月，從約六個月到約八個月，從約八個月到約 1 年，從有關 1 年到約 2 年，或從約 2 年到約 4 年，或更多之範圍的時間週期。

(117)

TNF- α 拮抗劑和 NS3 抑制劑通常分開的調配物投予。TNF- α 拮抗劑和 NS3 抑制劑可實質上同時地，或彼此在約 30 分鐘，約 1 小時，約 2 小時，約 4 小時，約 8 小時，約 16 小時，約 24 小時，約 36 小時，約 72 小時，約 4 天，約 7 天，或約 2 星期內投予。

在一個具體實施例中，本發明提供一種在 HCV 感染病人之治療中使用有效量的 TNF- α 拮抗劑和效量的 NS3 抑制劑之方法，其包含 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量之 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到約 40 毫克的量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在一個具體實施例中，本發明提供一種在 HCV 感染病人之治療中使用有效量的 ENBREL®和效量的 NS3 抑制劑之方法，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每隔一月一次，或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 ENBREL®，其包含每一劑量約 0.1 微克到約 23 毫克，從約 0.1 微克到約 1 微克，從約 1 微克到約 10 微克，從約 10 微克到約 100 微克，從約 100 微克到約 1 毫克，從約 1 毫克到約 5 毫克，從約 5 毫克到約 10 毫克，從約 10 毫克到約 15 毫克，從約 15 毫克到約 20 毫克，或從約 20 毫克到約 23 毫克的量之 ENBREL®，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在一個具體實施例中，本發明提供一種在 HCV 感染病人之治療中使用有效量的 REMICADE®和效量的 NS3 抑

(118)

制劑之方法，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每隔一月一次，或每天實質上連續地或連續地靜脈內地投予至病人一劑量之 REMICADE®，其每一劑量的 REMICADE®包含約 0.1 毫克/公斤到約 4.5 毫克/公斤，從約 0.1 毫克/公斤到約 0.5 毫克/公斤，從約 0.5 毫克/公斤到約 1.0 毫克/公斤，從約 1.0 毫克/公斤到約 1.5 毫克/公斤，從約 1.5 毫克/公斤到約 2.0 毫克/公斤，從約 2.0 毫克/公斤到約 2.5 毫克/公斤，從約 2.5 毫克/公斤到約 3.0 毫克/公斤，從約 3.0 毫克/公斤到約 3.5 毫克/公斤，從約 3.5 毫克/公斤到約 4.0 毫克/公斤，或從約 4.0 毫克/公斤到約 4.5 毫克/公斤之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在一個具體實施例中，本發明提供一種在 HCV 感染病人之治療中使用有效量的 HUMIRA™ 和效量的 NS3 抑制劑之方法，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每隔一月一次，或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 HUMIRA™，其每一劑量的 HUMIRA™ 包含約 0.1 微克到約 35 毫克，從約 0.1 微克到約 1 微克，從約 1 微克到約 10 微克，從約 10 微克到約 100 微克，從約 100 微克到約 1 毫克，從約 1 毫克到約 5 毫克，從約 5 毫克到約 10 毫克，從約 10 毫克到約 15 毫克，從約 15 毫克到約 20 毫克，從約 20 毫克到約 25 毫克，從約 25 毫克到約 30 毫克，或從約 30 毫克到約 35 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

(119)

與胸腺素- α 的合併藥物治療

在許多具體實施例中，該等方法提供合併藥物治療，其包含在治療 HCV 感染的合併藥物治療中投予有效量的如上所述之 NS3 抑制劑化合物和有效量的胸腺素- α 。

胸腺素- α 的有效劑量在從約 0.5 毫克到約 5 毫克，例如，從約 0.5 毫克到約 1.0 毫克，從約 1.0 毫克到約 1.5 毫克，從約 1.5 毫克到約 2.0 毫克，從約 2.0 毫克到約 2.5 毫克，從約 2.5 毫克到約 3.0 毫克，從約 3.0 毫克到約 3.5 毫克，從約 3.5 毫克到約 4.0 毫克，從約 4.0 毫克到約 4.5 毫克，或從約 4.5 毫克到約 5.0 毫克之範圍。在特別具體實施例中，胸腺素- α 以包含 1.0 毫克或 1.6 毫克之量的劑量投予。

在一個具體實施例中，本發明提供一種在 HCV 感染病人之治療中使用有效量的 ZADAXINTM 胸腺素- α 和有效量的 NS3 抑制劑之方法，其包含每星期兩次皮下投予至病人一劑量之 ZADAXINTM 胸腺素- α ，其每一劑量包含約 1.0 毫克到約 1.6 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

與 TNF- α 拮抗劑和干擾素的合併藥物治療

在一些具體實施例中，本發明提供一種治療患有 HCV 感染的個體之方法，該方法包含投予有效量的 NS3 抑制劑，和有效量的 TNF- α 拮抗劑，及有效量的一或多種的干

(120)

擾素。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在 HCV 感染病人的治療中使用有效量之 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含約 0.1 微克到 300 微克之量的 IFN- γ ，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量之 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在 HCV 感染病人的治療中使用有效量之 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含約 10 微克到 100 微克之量的 IFN- γ ，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含以分開劑量 qd、qod、

(121)

tiw、biw 皮下，或實質上連續地或連續地投予投予至病人每星期總劑量之 IFN- γ ，其包含每星期約 30 微克到約 1000 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 IFN- γ 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含以分開劑量 qd、qod、tiw、biw 皮下投予至病人每星期總劑量之 IFN- γ ，其包含每星期約 100 微克到約 300 微克之量的藥物，或實質上連續地或連續地投予，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在 HCV 感染病人的治療中使用有效量之 INFERGEN® consensus IFN- α 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 INFERGEN®，其每一劑量的 INFERGEN® 包含從 1 微克到 30 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40

(122)

毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在 HCV 感染病人的治療中使用有效量之 INFERGEN® 復合 IFN- α 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qd、qod、tiw、biw、qw、qow、每月三次、每月一次、或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 INFERGEN®，其每一劑量的 INFERGEN® 包含從 1 微克到 9 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEG 基化復合 IFN- α 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qw、qow、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEG 基化復合 IFN- α (PEG-CIFN)，其每一劑量之 PEG-CIFN 包含從 4 微克到 60 微克之 CIFN 胺基酸重量的量，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEG 基化復合 IFN- α 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qw、qow

(123)

、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEG 基化復合 IFN- α (PEG-CIFN)，其每一劑量之 PEG-CIFN 包含從 18 微克到 24 微克之 CIFN 胺基酸重量的量，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qd、qod、tiw、biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c，其每一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 包含約 1 MU 到約 20 MU 之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qd、qod、tiw、biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c，其每一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 包含約 3 MU 之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的

(124)

TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qd、qod、tiw、biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予至病人一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c，其每一劑量之 IFN- α 2a 或 2b 或 2c 包含約 10 MU 之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEGASYS® PEG 基化 IFN- α 2a 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qw、qow、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEGASYS®，其每一劑量之 PEGASYS® 包含約 90 微克到約 360 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，

(125)

其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEGASYS® PEG 基化 IFN- α 2a 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qw、qow、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEGASYS®，其每一劑量之 PEGASYS® 包含約 180 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEG-INTRON® PEG 基化 IFN- α 2b 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qw、qow、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEG-INTRON®，其每一劑量之 PEG-INTRON® 包含每公斤體重約 0.75 微克到約 3.0 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述之方法，其修正成在病毒感染病人的治療中使用有效量之 PEG-INTRON® PEG 基化 IFN- α 2b 和有效量的 TNF- α 拮抗劑，其包含 qw、qow、每月三次、或每月地皮下投予至病人一劑量之 PEG-INTRON®，其每一劑量之 PEG-INTRON® 包含每公斤體重約 1.5 微克之量的藥物，併用 qd、qod、tiw

(126)

、或 biw 或每天實質上連續地或連續地皮下投予一劑量的 TNF- α 拮抗劑，其每一劑量 TNF- α 拮抗劑包含約 0.1 微克到 40 毫克之量，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

與其他抗病毒劑的合併藥物治療

其他藥劑例如 HCV NS3 解旋酶的抑制劑也是吸引人的合併藥物治療之藥物，且意欲使用於本文所述的合併藥物治療中。例如補充至 HCV 蛋白質序列且其抑制病毒核心蛋白質的表現之核醣酵素（Ribozymes）例如 HeptazymeTM 和磷硫酸鹽寡核苷酸也適合使用於本文所述的合併藥物治療中。

在一些具體實施例中，在以本發明的 NS3 抑制劑化合物之整個治療過程期間投予額外抗病毒劑（等），且治療期間的開始和結束一致。在其他具體實施例中，額外抗病毒劑（等）投予一段與 NS3 抑制劑化合物治療的時間重疊的時間，例如，在 NS3 抑制劑化合物治療開始之前開始以額外抗病毒劑（等）治療且在 NS3 抑制劑化合物治療結束之前結束；在 NS3 抑制劑化合物治療開始之後開始以額外抗病毒劑（等）治療且在 NS3 抑制劑化合物治療結束之前結束；或在 NS3 抑制劑化合物治療開始之前開始以額外抗病毒劑（等）治療且在 NS3 抑制劑化合物治療結束之後結束。

NS3 抑制劑化合物可與一或多種額外抗病毒劑一起被

(127)

投予（也就是，同時地以分開調配物；同時地以相同調配物；在約 48 小時內，在約 36 小時內，約 24 小時內，16 小時內，約 12 小時內，約 8 小時內，約 4 小時內，約 2 小時內，約 1 小時內，約 30 分鐘內，或約 15 分鐘內或更少以分開調配物投予）。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 制度為特徵之方法可修正成包含以每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 100 微克之量的藥物，之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α 的制度替代標的 IFN- α 制度，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 制度為特徵之方法可修正成包含以每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 150 微克之量的藥物，之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α 的制度替代標的 IFN- α 制度，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 制度為特徵之方法可修正成包含以每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 200 微克之量的藥物，之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α 的制度替代標的 IFN- α 制度，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 制度為特徵之方法

(128)

可修正成包含以每天一次或每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN 干擾素® alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克之量的藥物，之 INFERGEN 干擾素® alfacon-1 的制度替代標的 IFN- γ 制度，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 制度為特徵之方法可修正成包含以每天一次或每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN 干擾素® alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克之量的藥物，之 INFERGEN 干擾素® alfacon-1 的制度替代標的 IFN- γ 制度，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- γ 制度為特徵之方法可修正成包含以每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 毫克之量的藥物，之 IFN- γ 的制度替代標的 IFN- γ 制度，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- γ 制度為特徵之方法可修正成包含以每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 毫克之量的藥物，之 IFN- γ 的制度替代標的 IFN- γ 之制度，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- γ 制度為特徵之方法可修正成包含以每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 毫克之量的藥物，之 IFN- γ 的制度替

(129)

代標的 IFN- γ 之制度，在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 拮抗劑組合制度：（a）每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；（b）每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 TNF 拮抗劑制度為特徵之方法可修正成以包含投予一劑量之 TNF 拮抗劑制度替代標的 TNF 拮抗劑制度，該 TNF 選自：（a）每一劑量 25 毫克之量的藥物之依那西普（etanercept），每星期皮下地兩次，（b）每一劑量每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美（infliximab），於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或（c）每一劑量 40 毫克之量的艾達木單抗（adalimumab），每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：（a）每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含

(130)

100 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 150 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 150 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含

(131)

200 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 200 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之

(132)

藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每天一次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每天一次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ

(133)

組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每天一次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮

(134)

下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每天一次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每天一次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度替代標的 IFN- α 和 IFN- γ 組合制度：(a) 每天一次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF

(135)

拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗 (adalimumab)，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地

(136)

或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 150 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 150 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其

(137)

每一劑量包含 100 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 200 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、

(138)

IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期一次、每 8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 200 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

(139)

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星

(140)

期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每天皮下投予一次一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每天皮下投予一次一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之

(141)

量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每天皮下投予一次一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 微克的量之藥物；和 (c)

(142)

投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包

(143)

含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每天一次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；(b) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 微克的量之藥物；和 (c) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、

(144)

IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：（a）每天一次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；（b）每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；和（c）投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自（i）25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，（ii）每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或（iii）40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 、IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：（a）每天一次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；（b）每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；和（c）投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自（i）25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，（ii）每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或（iii）40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組

(145)

合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度：

：（a）每星期一次每、8 天一次或每 10 天一次皮下地一劑量之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；和（b）投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自（i）25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，（ii）每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或（iii）40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度：

：（a）每星期一次每、8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 150 微克的量之藥物；和（b）投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自（i）25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，（ii）每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或（iii）40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組

(146)

合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度：

：（a）每星期一次每、8 天一次或每 10 天一次皮下投予一劑量之單 PEG（30 kD-線性）-基化復合 IFN- α ，其每一劑量包含 200 微克的量之藥物；和（b）投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自（i）25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，（ii）每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或（iii）40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度：

：（a）每天一次或每星期三次皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 9 微克的量之藥物；和（b）投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自（i）25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，（ii）每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或（iii）40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- α 和 TNF

(147)

拮抗劑組合制度替代標的 IFN- α 和 TNF 拮抗劑組合制度：

(a) 每天一次或每星期三皮皮下投予一劑量之 INFERGEN®干擾素 alfacon-1，其每一劑量包含 15 微克的量之藥物；和 (b) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自

(i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：

(a) 每星期三皮皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 25 微克的量之藥物；和 (b) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：

(a) 每星期三皮皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 50 微克的量之藥物；和 (b) 投予一劑量之 TNF 拮

(148)

抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何上述以 IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度替代標的 IFN- γ 和 TNF 拮抗劑組合制度：(a) 每星期三次皮下投予一劑量之 IFN- γ ，其每一劑量包含 100 微克的量之藥物；和 (b) 投予一劑量之 TNF 拮抗劑，其係選自 (i) 25 毫克之量的依那西普，每星期兩次皮下地，(ii) 每公斤體重 3 毫克之量的藥物之因福利美，於第 0、2 和 6 星期和其後每 8 星期靜脈內地或 (iii) 40 毫克之量的艾達木單抗，每星期一次或每隔一星期一次皮下地；在以 NS3 抑制劑化合物治療之所要期間。

作為非限制例，任何包括單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α 之制度的上述方法可修正成以包含下列之珮格西施 α -2a 之制度替代標的 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α 的制度：每星期一次皮下投予一劑量珮格西施 α -2a，其每一劑量包含 180 微克之量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何包括單 PEG (30 kD-線性)-基化復合 IFN- α 之制度的上述方法可修正成以包含下列之珮格西施 α -2a 之制度替代標的 PEG (30 kD-線性)-基化復合

(149)

IFN- α 的制度：每星期一次或兩次皮下投予一劑量珮格西施 α -2b，其每一劑量包含每公斤體重 1.0 微克到 1.5 微克之量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何上述方法可修正成包括任意地以每天二次或更多分開劑量每天口服投予一劑量之利巴韋林 (ribavirin)，其包含 400 毫克、800 毫克、1000 毫克或 1200 毫克之量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何上述方法可修正成包括任意地以每天二次或更多分開劑量投予一劑量之利巴韋林，其包含 (i) 對於體重小於 75 公斤的病人每天 1000 毫克之量的藥物或 (ii) 對於體重等於或大於 75 公斤的病人每天 1200 毫克之量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何上述方法可修正成包含以下列之 NS3 抑制劑制度替代標的 NS3 抑制劑制度：任意地以每天二次或更多之分開劑量，每天口服投予每公斤體重 0.01 毫克到 0.1 毫克之劑量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何上述方法可修正成包含以下列之 NS3 抑制劑制度替代標的 NS3 抑制劑制度：任意地以每天二次或更多之分開劑量，每天口服投予每公斤體重 0.1 毫克到 1 毫克之劑量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

(150)

作為非限制例，任何上述方法可修正成包含以下列之 NS3 抑制劑制度替代標的 NS3 抑制劑制度：任意地以每天二次或更多之分開劑量，每天口服投予每公斤體重 1 毫克到 10 毫克之劑量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何上述方法可修正成包含以下列之 NS3 抑制劑制度替代標的 NS3 抑制劑制度：任意地以每天二次或更多之分開劑量，每天口服投予每公斤體重 10 毫克到 100 毫克之劑量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何上述以 NS5B 抑制劑制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 NS5B 抑制劑制度替代標的 NS5B 抑制劑制度：任意地以每天二次或更多之分開劑量，每天口服投予每公斤體重藥物 0.01 毫克到 0.1 毫克之劑量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何上述以 NS5B 抑制劑制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 NS5B 抑制劑制度替代標的 NS5B 抑制劑制度：任意地以每天二次或更多之分開劑量，每天口服投予每公斤體重藥物 0.1 毫克到 1 毫克之劑量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何上述以 NS5B 抑制劑制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 NS5B 抑制劑制度替代標的 NS5B 抑制劑制度：任意地以每天二次或更多之分開劑量

(151)

，每天口服投予每公斤體重藥物 1 毫克到 10 毫克之劑量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

作為非限制例，任何上述以 NS5B 抑制劑制度為特徵之方法可修正成以包含下列之 NS5B 抑制劑制度替代標的 NS5B 抑制劑制度：任意地以每天二次或更多之分開劑量，每天口服投予每公斤體重藥物 10 毫克到 100 毫克之劑量的藥物，在使用 NS3 抑制劑化合物之所要治療期間。

病人鑑定

在某些具體實施例中，使用於治療 HCV 病人的藥物治療之特定制度係根據病人顯示的某些疾病參數選擇，例如最初病毒負載，病人 HCV 感染的基因型，病人肝纖維化的肝組織學及/或階段。

因此，在一些具體實施例中，本發明提供任何上述治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成治療一治療失敗的病人經過 48 星期之期間。

在其他具體實施例中，本發明提供任何上述用於 HCV 之方法，其中標的方法修正成治療非反應型病人，其中病人接受 48 星期之療程。

在其他具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成治療復發型病人，其中病人接受 48 星期之療程。

在其他具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成治療被 HCV 基因型 1 感染的 naïve 病人，其中病人接受 48 星期之療程。

(152)

在其他具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染 V 之方法，其中標的方法修正成治療被 HCV 基因型 4 感染的 naïve 病人，其中病人接受 48 星期之療程。

在其他具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成治療被 HCV 基因型 1 感染的 naïve 病人，其中病人具有高病毒負載（HVL），“HVL”係指每毫升血清大於 2×10^6 HCV 基因組複製 HCV 病毒負載，及其中病人接受 48 星期的療程。

在一個具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑定具有 3 或 4 之 Knodell 計分測量之高等或嚴重階段肝纖維化之病人及然後（2）將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 24 星期到約 60 星期，或約 30 星期到約一年，或約 36 星期到約 50 星期，或約 40 星期到約 48 星期，或至少約 24 星期，或至少約 30 星期，或至少約 36 星期，或至少約 40 星期，或至少約 48 星期，或至少約 60 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑定具有 3 或 4 之 Knodell 計分測量之高等或嚴重階段肝纖維化之病人及然後（2）將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 40 星期到約 50 星期，約 48 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑

(153)

定具有 HCV 基因型 1 感染和具有每毫升血清大於 2 百萬病毒基因組複製的最初病毒負載之病人及然後 (2) 將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 24 星期到約 60 星期，或約 30 星期到約一年，或約 36 星期到約 50 星期，或約 40 星期到約 48 星期，或至少約 24 星期，或至少約 30 星期，或至少約 36 星期，或至少約 40 星期，或至少約 48 星期，或至少約 60 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟 (1) 鑑定具有 HCV 基因型 1 感染和具有每毫升血清大於 2 百萬病毒基因組複製的最初病毒負載之病人及然後 (2) 將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 40 星期到約 50 星期，約 48 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟 (1) 鑑定具有 HCV 基因型 1 感染和具有每毫升血清大於 2 百萬病毒基因組複製的最初病毒負載且沒有或 0、1 或 2 之 Knodell 計分測量之早期肝纖維化的病人及然後 (2) 將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 24 星期到約 60 星期，或約 30 星期到約一年，或約 36 星期到約 50 星期，或約 40 星期到約 48 星期，或至少約 24 星期，或至少約 30 星期，或至少約 36 星期，或至少約 40 星期，或至少約 48 星期，或至少約 60 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療

(154)

HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑定具有 HCV 基因型 1 感染和具有每毫升血清大於 2 百萬病毒基因組複製的最初病毒負載且沒有或 0、1 或 2 之 Knodell 計分測量之早期肝纖維化的病人及然後（2）將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 40 星期到約 50 星期，約 48 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑定具有 HCV 基因型 1 感染和具有每毫升血清少於或等於 2 百萬病毒基因組複製的最初病毒負載之病人及然後（2）將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 20 星期到約 50 星期，或約 24 星期到約 48 星期，或約 30 星期到約 40 星期，或高至約 20 星期，或高至約 24 星期，或高至約 30 星期，或高至約 36 星期，或高至約 48 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑定具有 HCV 基因型 1 感染和具有每毫升血清少於或等於 2 百萬病毒基因組複製的最初病毒負載之病人及然後（2）將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 20 星期到約 24 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑定具有 HCV 基因型 1 感染和具有每毫升血清少於或等於 2 百萬病毒基因組複製的最初病毒負載之病人及然後（2）

(155)

將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 24 星期到約 48 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑定具有 HCV 基因型 2 或 3 感染之病人及然後（2）將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 24 星期到約 60 星期，或約 30 星期到約一年，或約 36 星期到約 50 星期，或約 40 星期到約 48 星期，或至少約 24 星期，或至少約 30 星期，或至少約 36 星期，或至少約 40 星期，或至少約 48 星期，或至少約 60 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑定具有 HCV 基因型 2 或 3 感染之病人及然後（2）將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 20 星期到約 50 星期，或約 24 星期到約 48 星期，或約 30 星期到約 40 星期，或高至約 20 星期，或高至約 24 星期，或高至約 30 星期，或高至約 36 星期，或高至約 48 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑定具有 HCV 基因型 2 或 3 感染之病人及然後（2）將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 20 星期到約 24 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟（1）鑑

(156)

定具有 HCV 基因型 2 或 3 感染之病人及然後 (2) 將標的方法之藥物治療投予至病人經過至少約 24 星期之時間週期。

在另一具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟 (1) 鑑定具有 HCV 基因型 1 或 4 感染之病人及然後 (2) 將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 24 星期到約 60 星期，或約 30 星期到約一年，或約 36 星期到約 50 星期，或約 40 星期到約 48 星期，或至少約 24 星期，或至少約 30 星期，或至少約 36 星期，或至少約 40 星期，或至少約 48 星期，或至少約 60 星期之時間週期。

在另一個具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟 (1) 鑑定具有 HCV 基因型 5、6、7、8 和 9 感染之病人及然後 (2) 將標的方法之藥物治療投予至病人經過約 20 星期到約 50 星期之時間週期。

在另一個具體實施例中，本發明提供任何上述用於治療 HCV 感染之方法，其中標的方法修正成包括步驟 (1) 鑑定具有 HCV 基因型 5、6、7、8 和 9 感染之病人及然後 (2) 將標的方法之藥物治療投予至病人經過至少約 24 星期和高至約 48 星期之時間週期。

適合於治療之患者

任何上述治療制度可投予至已診斷為被 HCV 感染的

(157)

個體。任何上述治療制度可投予至先前治療 HCV 感染已失敗之個體（“治療失敗病人”，包括非反應者和復發者）。

已臨床上診斷為被 HCV 感染的個體在許多具體實施例中特別感興趣。被 HCV 感染的個體在他們的血液中被鑑定為具有 HCV RNA，及/或在他們的血清具有抗 HCV 抗體。該等個體包括抗 HCV ELISA-正之個體，和具有正重組子免疫轉漬化驗（RIBA）之個體。該等個體也可能，但不一定，具有提高的血清 ALT 含量。

已臨床地診斷為被 HCV 傳染的個體包括 naïve 個體（例如，沒有先前治療 HCV 之個體，特別是該等先前沒有接受 IFN- α 及/或以利巴韋林為基礎的治療之個體）（“治療失敗”病人）。治療失敗病人包括非反應者（也就是，HCV 最小滴定量不被先前 HCV 的治療，例如，先前的 IFN- α 單一藥物治療，先前的 IFN- α 和利巴韋林合併藥物治療，或先前的 PEG 基化 IFN- α 和利巴韋林合併藥物治療顯著地或充份地減少之個體）；和復發者（也就是，先前治療 HCV 的個體，例如，接受先前 IFN- α 單一藥物治療，先前 IFN- α 和利巴韋林合併藥物治療，或先前 PEG 基化 IFN- α 和利巴韋林合併藥物治療，其 HCV 最小滴定量減少，和隨後增加之個體）。

在感興趣的特別具體實施例中，具有每毫升血清至少約 10^5 ，至少約 5×10^5 ，或至少約 10^6 或至少約 2×10^6 HCV 的基因組複製之 HCV 最小滴定量。病人可被任何 HCV 基

(158)

因型（基因型 1，包括 1a 和 1b、2、3、4、6，等等和亞型（例如，2a、2b、3a，等等））感染，特別是困難治療基因型例如 HCV 基因型 1 且特別是 HCV 亞型和偽種（quasispecies）。

也感興趣的是 HCV-正個體（如上所述），其顯示由於慢性 HCV 感染之嚴重纖維化或早期肝硬化（非代償官能衰敗，Child's-Pugh 分類 A 或更少），或高等肝硬化（代償官能衰敗（decompensated），Child's-Pugh 分類 B 或 C）和不管先前使用 IFN- α 基礎治療之抗病毒治療其為毒血症者或其不能容 IFN- α 基礎治療者，或其對該治療具有禁忌徵者。在感興趣之特殊具體實施例中，具有根據 METAVIR 計分系統之階段 3 或 4 肝纖維化的 HCV-正個體適合於以本發明方法治療。在其他具體實施例中，適合於以本發明方法治療之個體為具有臨床顯示的代償官能衰敗肝硬化的病人，包括具有遠-高等肝肝硬化的病人，包括該等等候肝移植者。

在其他具體實施例中，適合於以本發明方法治療之個體包括具有中度纖維化的病人，包括該等具有早期纖維化的病人（METAVIR、Ludwig-和 Scheuer 計分系統之階段 1 和 2；或 Ishak 計分系統之階段 1、2-或 3）。

【實施方式】

NS3 抑制劑的製備

式 I 的化合物可根據下述方法合成。

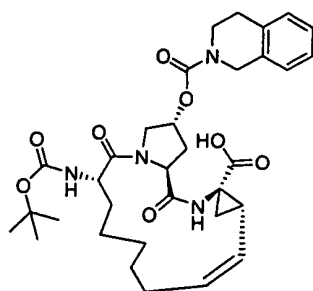
(159)

方法學

具有一般結構 I 的化合物之製備

在製備具有一般結構 I 的化合物中使用二種方法。在兩種方法中，根據國際申請案 PCT/CA00/00353（公開號 WO 00/59929）所揭示的步驟製備中間物 1 和 4。中間物 4 也購自 RSP 胺基酸。

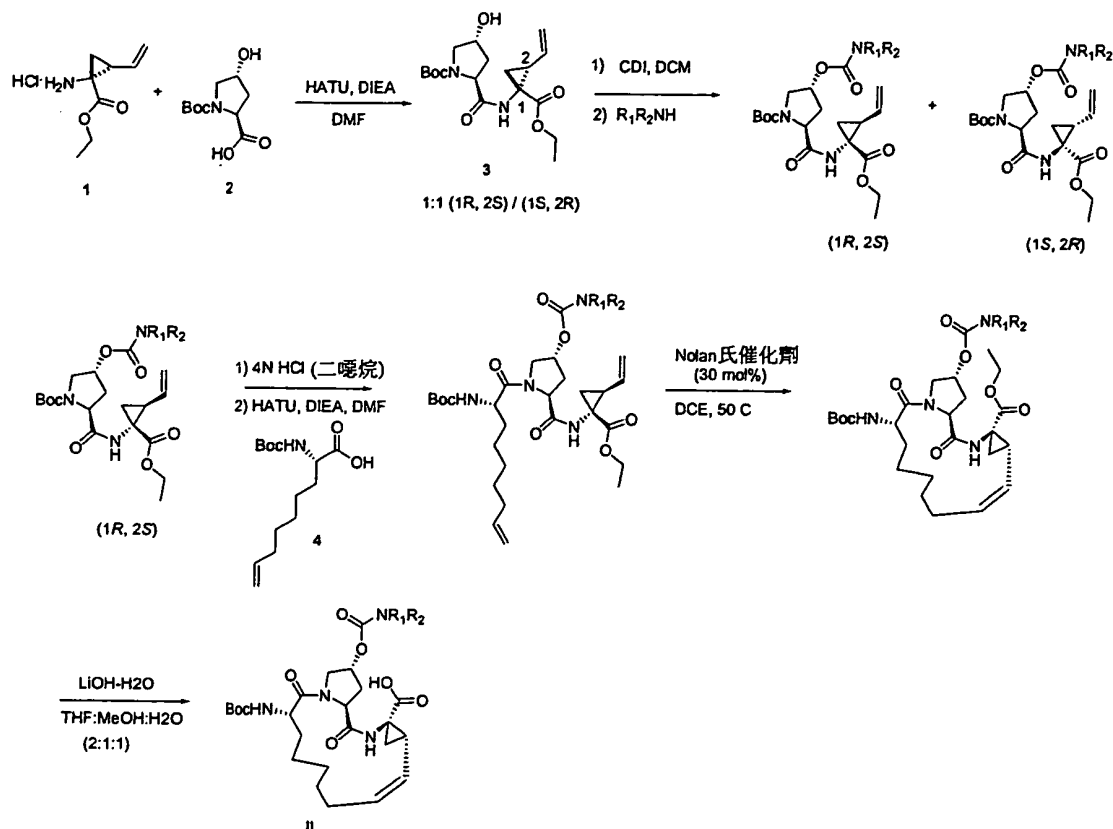
實例 1-1：化合物 # 101（化合物 AR00220042）藉由方法 A 的合成：



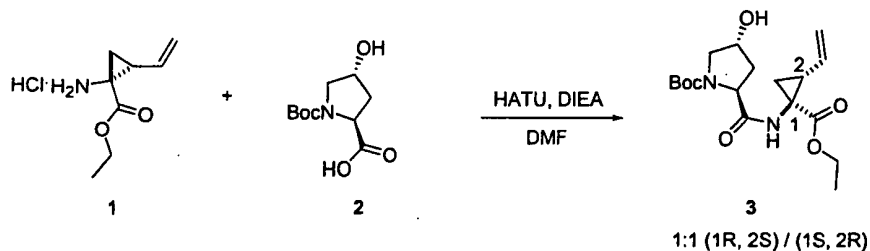
化合物 # 101（化合物 AR00220042）

方法 A

(160)



步驟 1：2S-（1-乙氧羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基）-4R-羥基-吡咯啉-1-羧酸三級-丁基酯（3）的合成

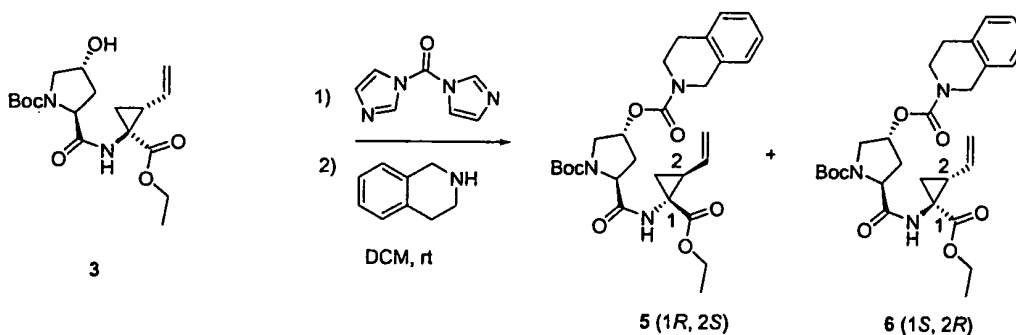


進料有乙基 - (1R,2S) / (1S,2R) -1-胺基 -2-乙 烯基環
丙基羧酸酯 (1, 1.0 克, 5.2 毫莫耳)、反式 -N- (三級 -
丁氧羰基) -4-羥基 -1-脯胺酸 (2, 1.3 克, 1.1 當量), 和
HATU (2.7 克, 1.1 當量) 之燒瓶中加入 30 毫升 DMF 以
製造溶液。其在冰水中冷卻到 0℃, 接著慢慢加入 DIEA (4.4 毫升, 4 當量) 在 DMF (15 毫升) 中的溶液同時攪拌。
使反應加溫到 rt 和攪拌過夜。

(161)

16 小時之後，以 HPLC 監測反應完全。其以 EtOAc (100 毫升) 稀釋，以水 (3 x 40 毫升)，飽和 NaHCO₃ (2 x 40 毫升)，和鹽水 (2 x 40 毫升) 洗滌，然後經過 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮以產生深銅色油。粗料在矽凝膠上純化 (溶離劑：丙酮/己烷 3:7)，產生淡棕色泡沫粉之純 3 (770 毫克，32%)。

步驟 2：3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 1-三級-丁氧羰基-5-(1R-乙氧羰基-2S-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-吡咯啉-3R-基酯 (5)，和 3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 1-三級-丁氧羰基-5-(1S-乙氧羰基-2R-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-吡咯啉-3R-基酯 (6) 之合成



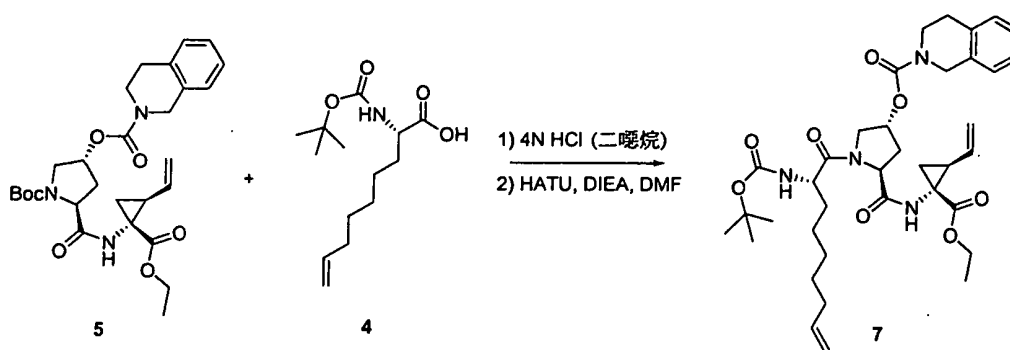
雙肽 3 (300 毫克，0.81 毫莫耳) 溶解在 DCM (8 毫升) 中，接著以一部分加入 CDI (163 毫克，1.2 當量)。反應在 rt 下攪拌過夜。在 15 小時之後，反應以 TLC (DCM/MeOH 9:1) 監測是完全的。1,2,3,4-四氫異喹啉 (0.32 毫升，3 當量) 逐部分加至反應，及反應在 rt 下攪拌過夜。

在 22 小時之後，TLC 表示反應完成。反應以 DCM (

(162)

15 毫升) 稀釋和以 1N HCl 水溶液 (15 毫升)、鹽水 (15 毫升) 洗滌, 乾燥 (Na_2SO_4 , 和濃縮。粗料在矽凝膠上純化 (溶離劑: DCM/Et₂O/丙酮 30:10:1)。單離的最高點 (5) 為白色泡沫粉 (169 毫克, 40%) 及底點 (6) 為白色固體 (156 毫克, 38%)。MS m/e 550 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)。

步驟 3: 3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 1-(2S-三級-丁氧羰胺基-壬-8-烯醯基)-5-(1R-乙氧羰基-2S-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-吡咯啉-3R-基酯 (7) 的合成



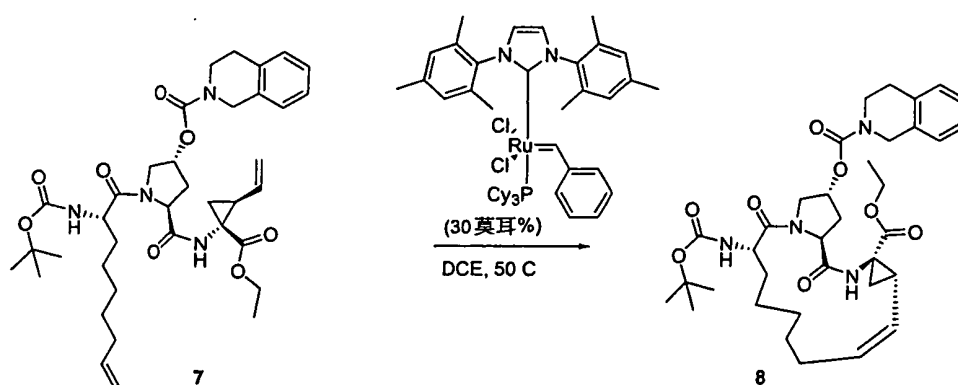
最高異構物 5 (118 毫克, 0.22 毫莫耳) 溶解在 4N HCl (二噁烷, 8 毫升) 中和在 rt 下留置 90 分鐘以除去 BOC 保護基。然後濃縮, 溶解在乙腈中和再次濃縮兩次。在氮氣下將 4 (66.8 毫克, 1.1 當量) 和 HATU (93.5 毫克, 1.1 當量), 接著 2 毫升 DMF 加到此淡褐色的殘餘物。反應在冰-水浴上冷卻 15 分鐘, 之後 DIEA (0.13 毫升, 4 當量) 在 0.5 毫升 DMF 溶液逐滴加至反應中同時攪拌。留置冰水浴以使慢慢地上升到 rt 和將反應攪拌過夜。

24 小時之後, 反應已轉變成深褐色。部分 TLC 顯示

(163)

反應完成。反應以 EtOAc (30 毫升) 稀釋和以水 (3x15 毫升)，飽和 NaHCO₃ (2x15 毫升)、鹽水 (15 毫升) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，和濃縮以產生橘色油殘餘物之 7 (156 毫克)。其直接地使用在下一個步驟中而沒有進一步純化作用。MS m/e 703 (M⁺+Na)。

步驟 4：(1S,4R,6S,14S,18R)-14-三級-丁氧羰胺基-18-(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮-雜三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸乙基酯 (8) 的合成



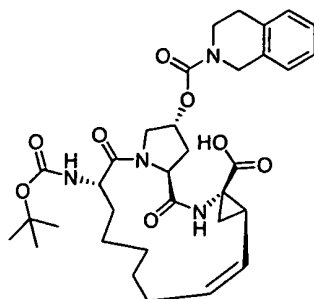
粗 7 (135 毫克，0.2 毫莫耳) 溶解在 20 毫升 DriSolve DCE 中以製造溶液，接著在氮氣下於 rt 加入 Nolan 氏催化劑 (5 毫克，0.3 當量)。溶液轉變成略帶紫色。反應放在預熱油浴 (50°C) 上和攪拌過夜。

10 小時之後，反應已轉變成深褐色。TLC (DCM/EtOAc 1:1) 顯示至具有稍低的 R_f 之新點之清楚轉化。濃縮反應且在矽凝膠上純化 (溶離劑：DCM/EtOAc 梯斜度從 5:1 到 2:1)，產生黃褐色泡沫粉之產物 8 (

(165)

 $(M^+ + 1)$ 。

實例 1-1a：



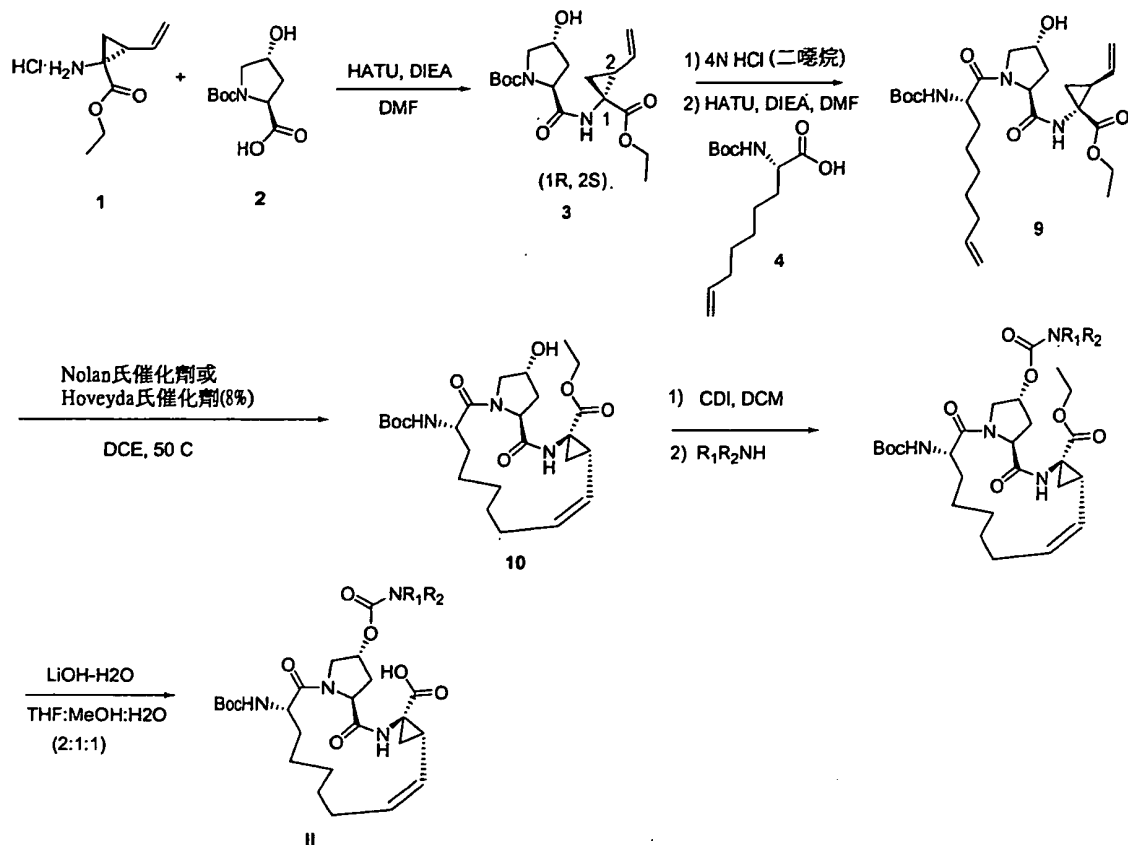
化合物 AR00220122

(1S,4S,6R,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00220122)同樣地根據實例 1-1 所述的步驟，在步驟 3 中以 6 取代化合物 5 製備。 $MS\ m/e\ 625\ (M^+ + 1)$ 。

實例 1-2：化合物 # 101 (化合物 AR00220042) 藉由方法 B 的合成：

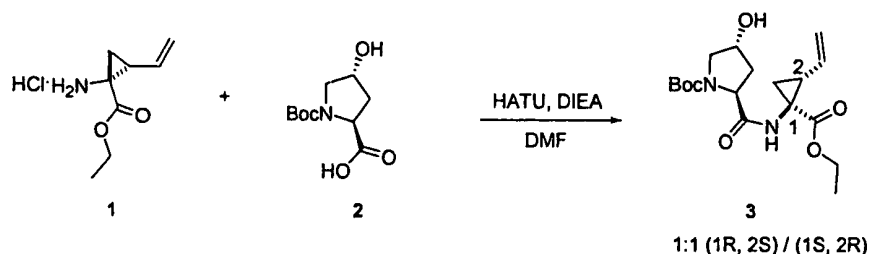
方法 B：

(166)



化合物 # 101 也根據上述步驟製備。本文所述之巨環中間物 10 的合成類似於國際申請案 PCT/CA00/00353 (公開號 WO 00/59929) 中所述者。

步驟 1: 2S- (1-乙氧羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲酯基) - 4R-羥基-吡咯啉-1-羧酸三級-丁基酯 (3) 的合成



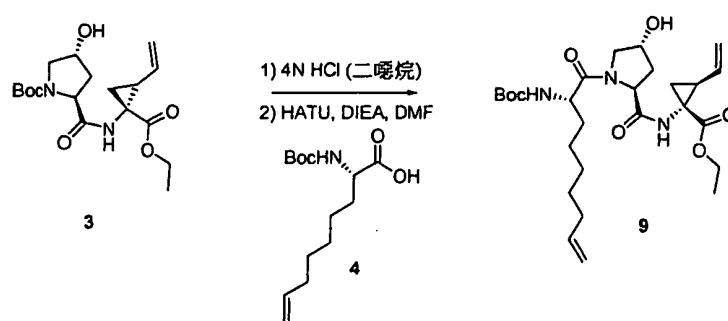
30 毫升 DMF 加至進料有乙基 - (1R, 2S) / (1S, 2R) - 1-胺基-2-乙烯基環丙基羧酸酯 (1, 1.0 克, 5.2 毫莫耳)

(167)

，反式-N-（三級-丁氧羰基）-4-羥基-1-脯胺酸（2，1.3克，1.1當量），和 HATU（2.7克，1.1當量）之燒瓶以製造溶液。其在冰-水浴中冷卻到 0℃，接著慢慢加入 DIEA（4.4 毫升，4 當量）在 DMF（15 毫升）中的溶液同時攪拌。使反應加溫到 rt 和攪拌過夜。

16 小時之後，反應如以 HPLC 監測是完全的。其以 EtOAc（100 毫升）稀釋，以水（3 x 40 毫升）、飽和 NaHCO₃（2 x 40 毫升）和鹽水（2 x 40 毫升）洗滌，然後經過 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮以產生深銅色油。粗產物在矽凝膠上純化（溶離劑：丙酮/己烷 3：7），產生純黃褐色泡沫粉之 3（770 毫克，32%）。

步驟 2：1R- { [1-（2S-三級-丁氧羰胺基-壬-8-烯酯基）-4R-羥基-吡咯啉-2S-羰基] -胺基 } -2S-乙基基-環丙基羧酸乙基酯（9）的合成



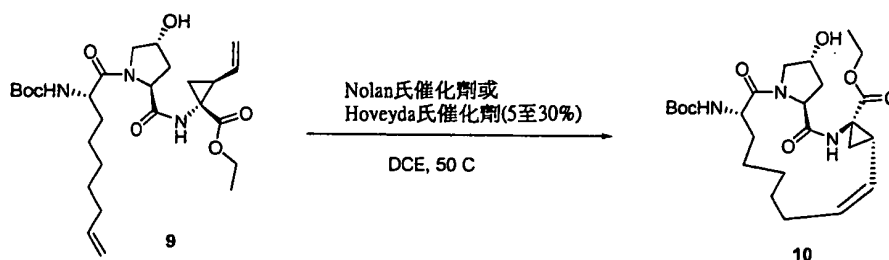
化合物 3（2.85 克，7.7 毫莫耳）溶解在 10 毫升 4N HCl（二噁烷）中和在 rt 下留置 90 分鐘以除去 Boc 保護基。然後將其濃縮，溶解在乙腈中和再次濃縮兩次。4（2.2 克，8.1 毫莫耳）和 HATU（3.2 克，8.5 毫莫耳），接

(168)

著 80 毫升的 DMF 在氮氣下加到此淡褐色殘餘物中。反應在冰-水浴上冷卻 15 分鐘，之後 DIEA (5.4 毫升，30.9 毫莫耳) 的 5 毫升 DMF 溶液逐滴加至反應中同時攪拌。留置冰水浴以使慢慢地上升到 rt 且將反應攪拌過夜。

在 18 小時之後，TLC 表示反應完成。反應以 EtOAc (300 毫升) 稀釋和以水 (3x150 毫升)、飽和 NaHCO₃ (2 x 150 毫升)、鹽水 (150 毫升) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，和除去溶劑。粗料藉由矽凝膠急驟色層分析法在 Biotage 40M 上純化 (溶離劑 = 在 DCM 中的 3% 到 5% MeOH) 以產生褐色泡沫固體之 9 (3.5 克，87%)。

步驟 3：(1S,4R,6S,14S,18R)-14-三級-丁氧羰胺基-18-羥基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸乙基酯 (10) 的合成

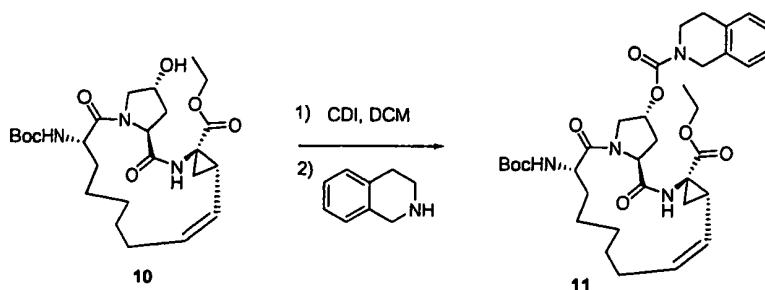


在 1 升圓底燒瓶中化合物 9 (2.6 克，5.0 毫莫耳) 溶解在 500 毫升 DriSolve DCE 中以製造溶液。其藉由吹入氮氣 1 小時除氣。然後在氮氣下於 rt 加入 Hoveyda 催化劑 (0.25 當量)。反應放在預熱油浴 (50°C) 上和攪拌過夜。16 小時之後，反應已轉變成深褐色。TLC (DCM/EtOAc 1:1) 顯表示至具有稍低的 R_f 之新點的清楚

(169)

轉化。濃縮反應且在矽凝膠上純化 (Biotage 40M, 溶離劑 = DCM/EtOAc 梯度從 1:1 到 1:2), 產生黃褐色泡沫粉之產物 10 (0.64 克, 52%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.98-2.28 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 3.13 (brs, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.01-4.19 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.56 (brs, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.26 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H)。MS m/e 494.0 (M⁺+1)。

步驟 4: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-三級-丁氧羰胺基-18-(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸乙基酯 (2) 的合成



巨環中間物 10 (110 毫克, 0.22 毫莫耳) 溶解在 DCM (2.2 毫升) 中, 接著以一整部分加入 CDI (45 毫克, 0.27 毫莫耳)。反應在 rt 下攪拌過夜。在 15 小時之後, 反應以 TLC (DCM/MeOH 9:1) 監測是完全的。1,2,3,4-四氫異喹啉 (0.14 毫升, 1.1 毫莫耳) 逐滴加至反應中且反應在 rt 下攪拌過夜。在 22 小時之後, TLC 顯示

(170)

反應完成。反應以 DCM (6 毫升) 稀釋和以 1N HCl 水溶液 (2 x 2 毫升) 、飽和碳酸氫鈉 (2 毫升) 、鹽水 (2 毫升) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) ，和濃縮。粗料在矽凝膠上純化 (Biotage 40S 溶離劑：在 DCM 中的 2 到 4% MeOH) ，產生灰黃色泡沫粉之 11 (131 毫克，90%) 。

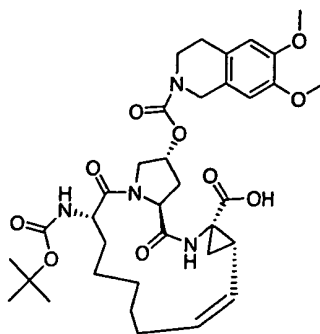
步驟 5：以如實例 1-1 的步驟 5 所述相同的方式水解化合物 11 以產生化合物 # 101。

下列化合物也根據上述方法 B，以各種其他二級胺取代 1,2,3,4-四氫異喹啉製備。

大部分的該等胺購自商業來源，或為已知的文獻化合物，因此使用本文所列之步驟製備 (1. Stokker, G E. Tetrahedron Lett. 1996, 37 (31) , 5453-5456. 2. Chan, N W.. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2000, 8, 2085-2094. 3. Vecchiotti, V. 等人, J. Med. Chem. 1991, 34, 2624-2633) 。對於該等不直接根據文獻步驟製備的胺置入物，或在我們最好的知識之前沒有在文獻中報告的特殊置入物，他們的合成給予於每個實施例內。

實例 1-3：

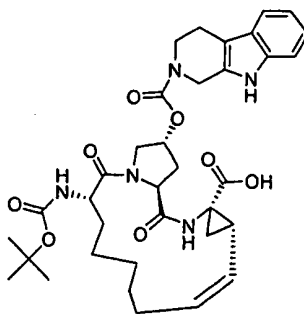
(171)



化合物 AR00226824

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(6,7-二甲氧基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00226824)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。MS m/e 585.2 (M⁺+1-100)。

實例 1-4：



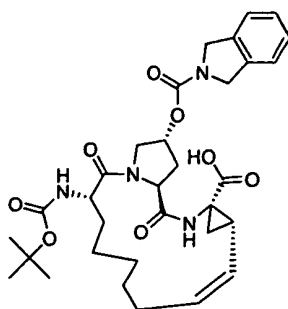
化合物 AR00226825

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-18-(1,3,4,9-四氫基-b-咪啉-2-羰氧基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00226825)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用

(172)

2,3,4,9-四氫基-1H-b-吡啶代替之外。MS m/e 564.2 ($M^+ + 1 - 100$)。

實例 1-5：

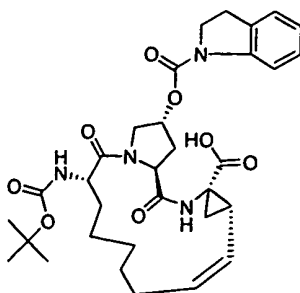


化合物 AR00291871

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(1,3-二氫基-異吲哚-2-羧氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00291871)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚代替之外。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.21-1.44 (m, 8H), 1.32 (s, 9H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.15 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 4.61-4.77 (m, 5H), 5.18 (t, J= 10.3Hz, 1H), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 5.58-5.66 (m, 1H), 7.11-7.30 (m, 4H)。MS m/e 611.0 ($M^+ + 1$)。

實例 1-6：

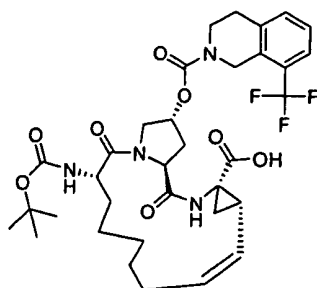
(173)



化合物 AR00291875

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(2,3-二氫基-吲哚-1-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00291875) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-吲哚代替之外。MS m/e 610.9 ($M^+ + 1$)。

實例 1-7：

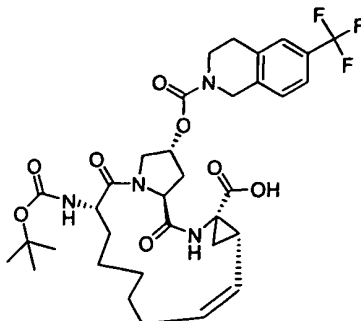


化合物 AR00294382

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-18-(8-三氟甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00294382) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 8-三氟甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。MS m/e 693.0 (M^+)。

(174)

實例 1-8：

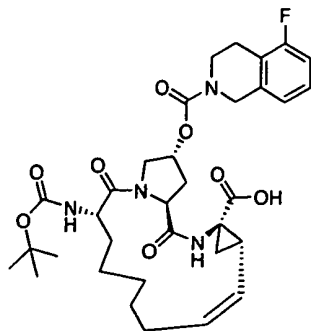


化合物 AR00294383

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-18-(6-三氟甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00294383)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 6-三氟甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.38 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.62 (q, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.78-4.60 (m, 3H), 4.40 (s, 1H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.72-2.64 (br s, 1H), 2.40-1.18 (m, 20H)。MS: m/e 693.0 (M⁺)。

實例 1-9：

(175)

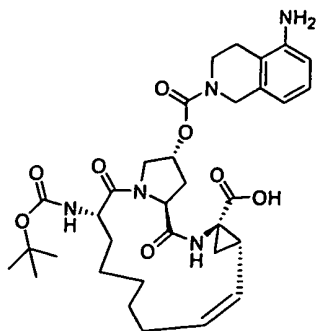


化合物 AR00294384

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(5-氟基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[143.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00294384)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 5-氟甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.11 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.91 (t, 2H), 5.62 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.64-4.56 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.48-1.10 (m, 15H)。
MS: m/e 643.0 (M⁺)。

實例 1-10：

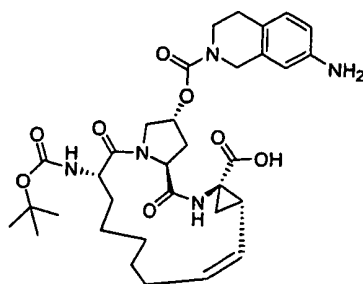
(176)



化合物 AR00301745

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (5-氨基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧基) -14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[1.4.3.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00301745) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 5-氨基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。MS: m/e 640.1 (M⁺)。

實例 1-11:



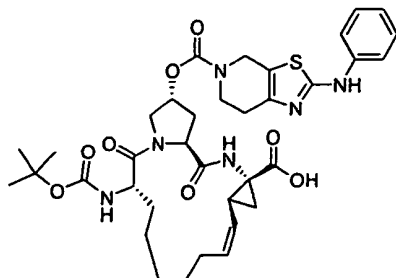
化合物 AR00301749

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (7-氨基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧基) -14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[1.4.3.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00301749) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 7-氨基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。MS: m/e

(177)

640.1 (M^+), 641.1 (M^++1)。

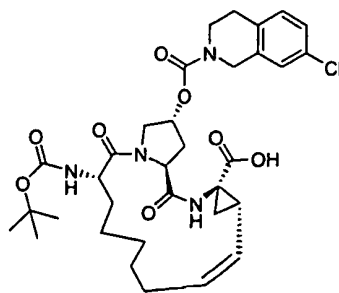
實例 1-12：



化合物 AR00304000

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-3,15-二酮基-18-(2-苯胺基-6,7-二氫基-4H-噻唑並[5,4-c]吡啶-5-羰氧基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00304000)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用苯基-(4,5,6,7-四氫基-噻唑並[5,4-c]吡啶-2-基)-胺代替之外。MS m/e 721.2 ($M-1$)。

實例 1-13：



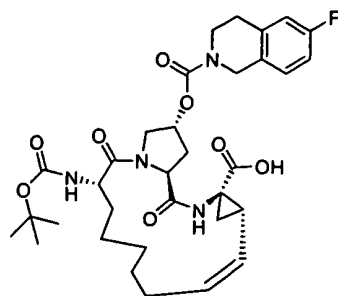
化合物 AR00304062

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(7-氯基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-

(178)

3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸（化合物 AR00304062）係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 7-氨基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。MS m/e 659.0 (M^+)，661.0 (M^++2)。

實例 1-14：

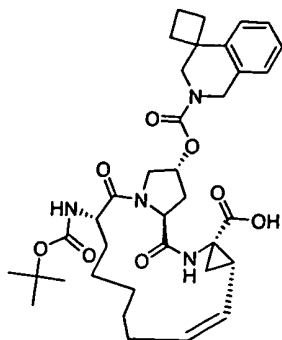


化合物 AR00304063

(1S,4R,6S,14S,18R)-14-三級-丁氧羰胺基-18-(6-氟基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸（化合物 AR00304063）係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 6-氟基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。MS m/e 643.0 (M^+)，644.0 (M^++1)。

實例 1-15：

(179)



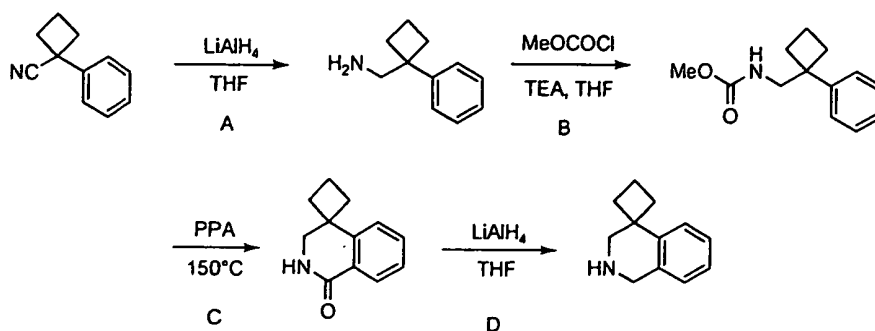
化合物 AR00304065

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(4,4-螺環丁基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00304065)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 4,4-螺環丁基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。¹H NMR (400 MHz, d₆-acetone) δ 7.99 (d, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.09-7.22 (m, 2H), 5.99 (bs, 1H), 5.56 (dd, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.19-5.30 (m, 1H), 4.52-4.70 (m, 1H), 4.27-4.42 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.63-3.82 (m, 2H), 2.22-2.51 (m, 6H), 1.93-2.20 (m, 3H), 1.79-1.91 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.16-1.50 (m, 19H)。MS m/z 665.1 (M⁺+1)。

實例 1-15a :

4,4-螺環丁基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉的製備：

(180)



A: LiAlH_4 (19.1 毫升, 19.1 毫莫耳) 的 1.0 M 溶液在 r.t. 下逐滴加到 1-苯基-1-環丙烷甲腈 (2.00 克, 12.7 毫莫耳) 在 100 毫升 THF 中的溶液。反應在 r.t 下攪拌 15 小時, 然後在 0°C 下以 10 毫升 H_2O 和然後 10 毫升 1.0 N NaOH 慢慢地停止反應且在 r.t. 下攪拌 1.5 小時。過濾溶液及藉由旋轉蒸發除去 THF。水溶液以 EtOAc 萃取, 及有機萃取物以 H_2O 和鹽水洗滌, 乾燥 Na_2SO_4 , 和濃縮以產生 0.70 克 (34%) 的透明油, 其沒有進一步純化作用而使用於下一個步驟中。

B: C-(1-苯基-環丁基)-甲胺 (0.70 克, 4.34 毫莫耳) 和 TEA (0.67 毫升, 4.78 毫莫耳) 在 40 毫升 THF 中的溶液於 0°C 逐滴加到氯甲酸甲酯中。反應在 r.t. 下攪拌 15 小時。次日加入水和 EtOAc 且分開有機層以 1N HCl 和鹽水洗滌, 經過 Na_2SO_4 乾燥, 濃縮到油, 且沒有進一步純化作用直接地在下一個步驟中。

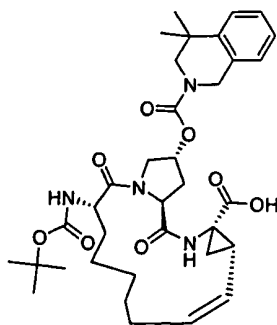
C: (1-苯基-環丁基甲基)-胺基甲酸甲酯 (0.95 克, 4.34 毫莫耳) 和 PPA (20 毫升) 之混合物加至預熱到 150°C 之砂浴中。30 分鐘之後反應冷卻到室溫 (r.t.)。在冷卻之後, 逐滴加水, 且溶液以 DCM 萃取兩次。有機萃

(181)

取物以鹽水洗滌，經過 Na_2SO_4 乾燥，和濃縮到透明油，其直接地使用在下一個步驟而沒有進一步的純化作用。

D: LiAlH_4 (3.26 毫升, 3.26 毫莫耳) 之 1.0M 溶液於 0°C 下逐滴加到 3,4-二氫基-2H-異喹啉-1-酮 (0.406 克, 2.17 毫莫耳) 在 20 毫升 THF 中的溶液。使反應加溫到 r.t. 和攪拌 15 小時，然後在 0°C 以 5 毫升 H_2O 然後 5 毫升 1.0N NaOH 慢慢地停止反應和在 r.t. 下攪拌 1.5 小時。過濾溶液及藉由旋轉蒸發除去 THF。水以 EtOAc 萃取，且有機萃取物以 H_2O 和鹽水洗滌，經過 Na_2SO_4 乾燥，和濃縮以產生 0.21 克 (56%) 之透明油，其使用於下一個步驟中而沒有進一步純化作用。

實例 1-16:



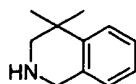
化合物 AR00304066

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(4,4-二甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00304066) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。¹H

(182)

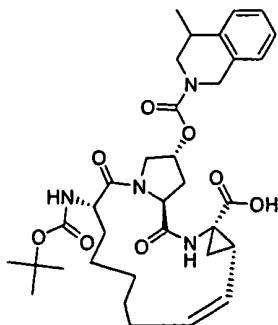
NMR (400 MHz, d_6 -acetone) δ 7.98 (d, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.09-7.24 (m, 3H), 5.99 (bs, 1H), 5.57 (dd, 1H), 5.37-5.46 (bs, 1H), 5.24 (dd, 1H), 4.55-4.69 (m, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 4H), 1.98-2.09 (2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 3H), 1.16-1.51 (m, 22H) 。 MS m/z 653.0 ($M^+ + 1$) 。

實例 1-16a :



4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉係如下列實例 1-15a 中之實驗步驟 A 至 D 製備，2-甲基-2-苯基-丙腈（根據 Caron, S.; Vazquez, E.; Wojcik, J. M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 712-713 製備）轉化成標題化合物。

實例 1-17 :



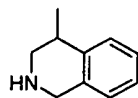
化合物 AR00304067

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(4-

(183)

甲基 -3,4-二氫基 -1H-異喹啉 -2-羰氧基) -2,15-二酮基 -3,16-二氮雜 -三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 -7-烯 -4-羧酸 (化合物 AR00304067) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 4-甲基 -1,2,3,4-四氫基 -異喹啉代替之外。¹H NMR (400 MHz, d₆-acetone) δ 7.93-8.03 (m, 1H), 7.04-7.28 (m, 4H), 6.02 (bs, 1H), 5.56 (dd, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.23 (dd, 1H), 4.66-4.85 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 1H), 4.34-4.54 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.57-3.78 (m, 1H), 3.42-3.57 (m, 1H), 2.26-2.52 (m, 4H), 1.96-2.09 (m, 2.0), 1.77-1.92 (m, 1.0), 1.50-1.64 (m, 3.0), 1.13-1.50 (m, 17h)。MS m/z 639.0 (M⁺+1)。

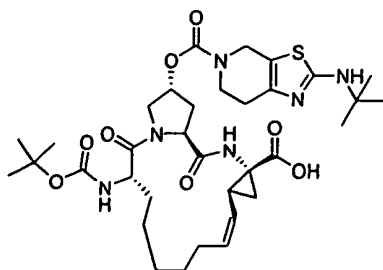
實例 1-17a：



4-甲基 -1,2,3,4-四氫異喹啉係根據 Grunewald, G. L. ; Sall, D. J. ; Monn, J. A. J. Med. Chem. 1988, 31, 433-444 從 2-苯基 -丙胺製備。

實例 1-18：

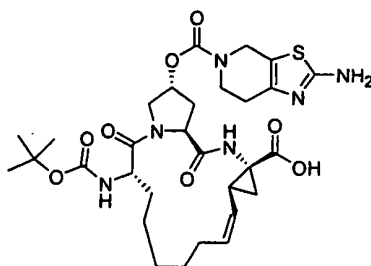
(184)



化合物 AR00304103

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(2-三級-丁胺基-6,7-二氫基-4H-噻唑並[5,4-c]吡啶-5-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00304103)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用三級-丁基(4,5,6,7-四氫基-噻唑並[5,4-c]吡啶-2-基)-胺代替之外。MS m/e 731.2 (M⁺+1)。

實例 1-19：



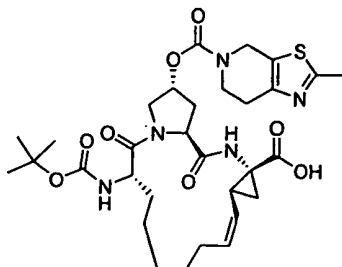
化合物 AR00304154

(1S,4R,6S,14S,18R) -18-(2-胺基-6,7-二氫基-4H-噻唑並[5,4-c]吡啶-5-羰氧基)-14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00304154)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 4,5,6,7-四氫基-噻唑並[5,4-c]吡啶-2-基

(185)

胺代替之外。MS m/e 675.1 ($M^+ + 1$)。

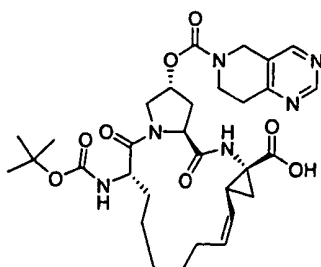
實例 1-20：



化合物 AR00304158

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(2-甲基-6,7-二氫基-4H-噻唑並[5,4-c]吡啶-5-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00304158)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 2-甲基-4,5,6,7-四氫基-噻唑並[5,4-c]吡啶代替之外。MS m/e 546.2 ($M^+ - 100$)。

實例 1-21：



化合物 AR00304183

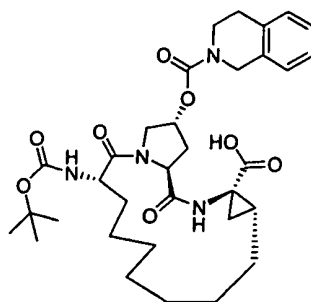
(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(7,8-二氫基-5H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-6-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸
- 190 -

(186)

(化合物 AR00304183) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 5,6,7,8-四氫基-吡啶並〔4,3-d〕嘧啶代替之外。

MS m/e 625.2 (M-1)。

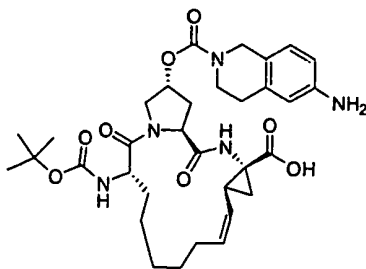
實例 1-22：



化合物 AR00312023

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九烷-4-羧酸 (化合物 AR00312023) 係根據方法 B 合成，除了得自步驟 3 之閉環置換作用產物 10 在下一個偶合步驟之前以 $H_2/Rh-Al_2O_3$ 進一步還原 (WO 0059929, p.p. 76-77) 之外。MS m/e 625.3 (M-1)。

實例 1-23：

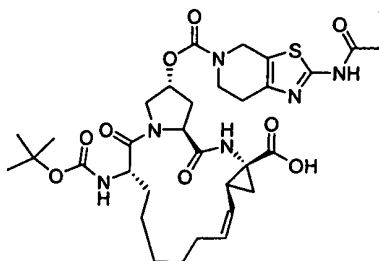


化合物 AR00314578

(187)

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (6-胺基 -3,4-二氫基 -1H-異喹啉 -2-羰氧基) -14-三級 -丁氧羰胺基 -2,15-二酮基 -3,16-二氮雜 -三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九烷 -4-羧酸 (化合物 AR00314578) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 1,2,3,4-四氫基 -異喹啉 -6-基胺代替之外。MS (POS ESI) m/z 540.2 [parent, (M⁺+1) -100 (Boc group)] 。

實例 1-24：

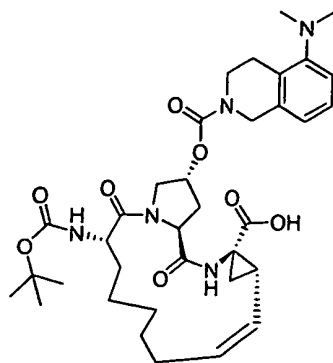


化合物 AR00314685

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (2-乙醯胺基 -6,7-二氫基 -4H-噻唑並 [5,4-c] 吡啶 -5-羰氧基) -14-三級 -丁氧羰胺基 -2,15-二酮基 -3,16-二氮雜 -三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 -7-烯 -4-羧酸 (化合物 AR00314685) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 N- (4,5,6,7-四氫基 -噻唑並 [5,4-c] 吡啶 -2-基) -乙醯胺代替之外。MS m/e 589.2 (M⁺+1-100) 。

實例 1-25：

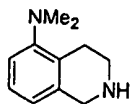
(188)



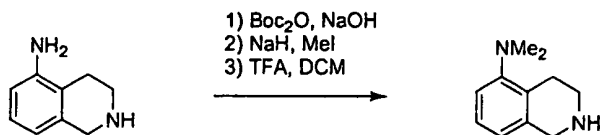
化合物 AR00315997

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-5-二甲胺基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00315997)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用二甲基-(1,2,3,4-四氫基-異喹啉-5-基)-胺(實例 1-25a)代替之外。MS m/e 668.0 (M⁺)。

實例 1-25a



二甲基-(1,2,3,4-四氫基-異喹啉-5-基)-胺之合成描述在下列流程中：



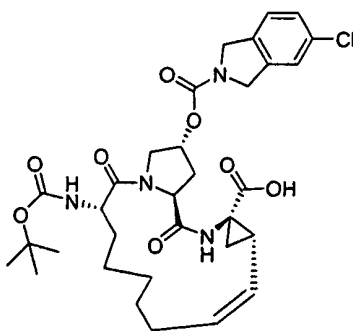
3N NaOH (8.27 毫升，24.8 毫莫耳) 加到 5-胺基四氫異喹啉 (3.68 克，24.8 毫莫耳) 在 1,4-二噁烷 (100 毫升

(189)

）中的溶液。在冷卻到 0°C 之後，逐滴加入在 1,4-二噁烷（10 毫升）中之 $(\text{Boc})_2\text{O}$ （5.42 克，24.8 毫莫耳）和在室溫下攪拌過夜。反應混合物倒進水內且以 EtOAc （2x）萃取。合併之有機層以飽和 NaHCO_3 水溶液、水和鹽水洗滌，然後乾燥和濃縮。殘餘物藉由矽凝膠管柱色層分析法純化以產生 5.44 克（88%）之白色固體的所要 Boc-保護產物。

NaH 在 0°C 下加至得自上述之步驟的產物（0.2 克，0.81 毫莫耳）在 THF（5 毫升）中的溶液。15 分鐘之後，加入 CH_3I 和在室溫下繼續攪拌過夜。在完成之後反應混合物以冰水停止反應，以 EtOAc （25 毫升）萃取，乾燥（ Na_2SO_4 ）和濃縮。Boc 基於 0°C 下以 60% TFA-DCM（2 毫升）除去以產生 110 毫克（77.5%）的綠色固體之最後產物。MS：177.1（ MH^+ ）。

實例 1-26：



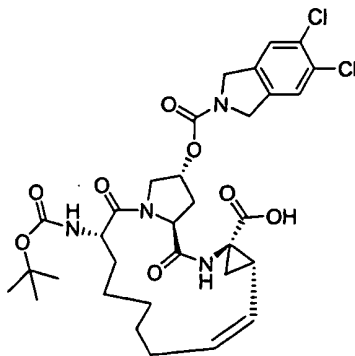
化合物 AR00315998

（1S,4R,6S,14S,18R）-14-三級-丁氧羰胺基-18-（5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羰氧基）-2,15-二酮基-3,16-二

(190)

氮雜 - 三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 - 7 - 烯 - 4 - 羧酸 (化合物 AR00315998) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 5 - 氯基 - 2,3 - 二氫基 - 1H - 異吡啶代替之外。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.02 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.68-5.51 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.11-4.96 (m, 2H), 4.67-4.44 (m, 5H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.86-1.24 (m, 11H), 1.22 (s, 9H)。MS: m/e 644.9 (M⁺), 646.9 (M⁺+2)。

實例 1-27：



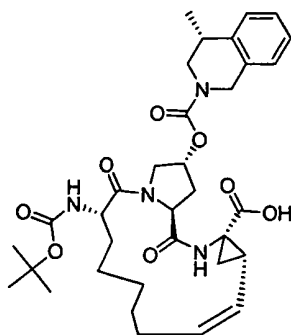
化合物 AR00315999

(1S,4R,6S,14S,18R) - 14 - 三級 - 丁氧羰胺基 - 18 - (5,6 - 二氯基 - 1,3 - 二氫基 - 異吡啶 - 2 - 羧氧基) - 2,15 - 二酮基 - 3,16 - 二氮雜 - 三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 - 7 - 烯 - 4 - 羧酸 (化合物 AR00315999) 係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 5,6 - 二氯基 - 2,3 - 二氫基 - 1H - 異吡啶代替之外。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s,

(191)

1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.23-5.09 (m, 2H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 5H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.83-1.65 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.40-1.12 (m, 15H)。MS: m/e 678.9 (M^+), 681 (M^++2)。

實例 1-28：



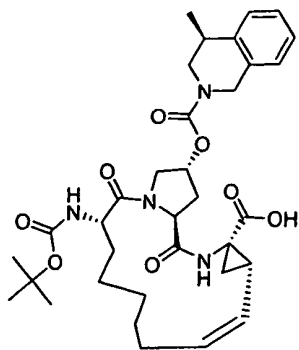
化合物 AR00320122

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(4R-甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00320122)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 4R-甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.02-7.24 (m, 3H), 5.59 (dd, 1H), 5.30-5.44 (m, 2H), 4.66-4.81 (m, 1H), 4.14-4.64 (m, 3H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.58-3.81 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 2.86-3.86 (m, 1H), 2.23-2.58 (m, 4H), 1.87-2.13 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 3H), 1.07-1.51 (m, 19H),

(192)

0.80-0.96 (m, 2H)。MS m/z 639.0 (M^++1)。

實例 1-29：

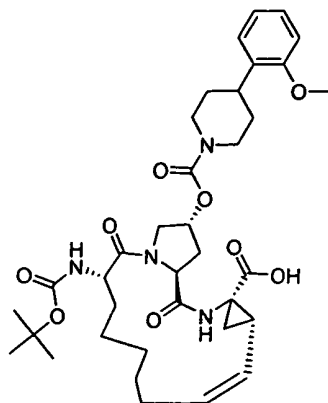


化合物 AR00320123

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(4S-甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00320123)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 4S-甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.01-7.23 (m, 3H), 5.58 (dd, 1H), 5.32-5.45 (m, 2H), 4.66-4.82 (m, 1H), 4.12-4.64 (m, 3H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.52-3.74 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 1H), 2.88-3.85 (m, 1H), 2.24-2.60 (m, 4H), 1.87-2.15 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 3H), 1.07-1.52 (m, 19H), 0.80-0.96 (m, 2H)。MS m/z 639.0 (M^++1)。

實例 1-30：

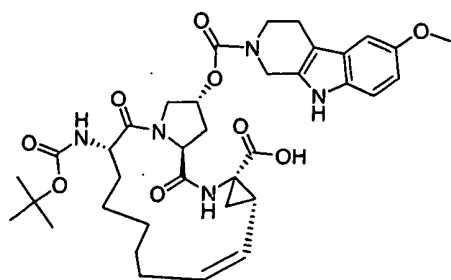
(193)



化合物 AR00320576

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-[4-(2-甲氧基-苯基)-哌啶-1-羰氧基]-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00320576)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 4-(2-甲氧基-苯基)-哌啶代替之外。MS m/e 583.3 ($M^+ + 1 - 100$)。

實例 1-31：



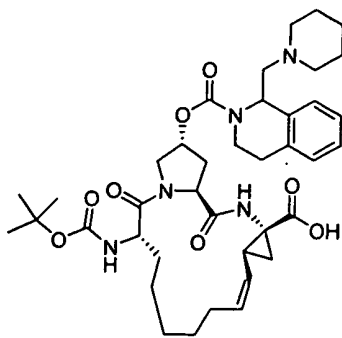
化合物 AR00320577

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(6-甲氧基-1,3,4,9-四氫基-b-吡啶-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00320577)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使

(194)

用 6-甲氧基-2,3,4,9-四氫基-1H-b-咪啉代替之外。MS m/e 594.2 ($M^+ + 1 - 100$)。

實例 1-32：

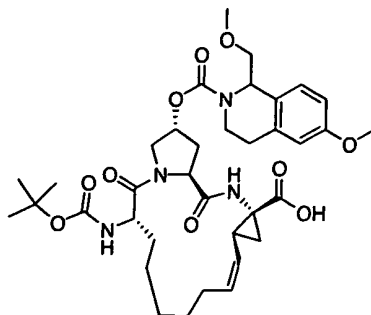


化合物 AR00301383

(1S,4R,6S,14S,18R)-14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-18-(1-哌啶-1-基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00301383)係根據方法 B 合成，除了在步驟 4 中使用 1-哌啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.24 (m, 4H), 7.20 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.75-5.52 (m, 2H), 5.50-5.33 (m, 2H), 4.63-4.43 (m, 2H), 4.42-4.07 (m, 4H), 3.96 (br s, 1H), 3.67-3.11 (m, 5H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.56-2.35 (m, 3H), 2.23 (q, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.89-1.52 (m, 10H), 1.51-1.32 (m, 12H); MS (POS APCI) m/z 722.3 ($M^+ + 1$)。

實例 1-33：

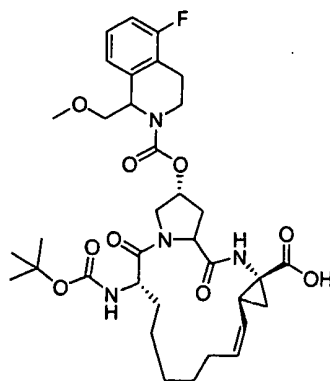
(195)



化合物 AR00333842

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(6-甲氧基-1-甲氧基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00333842)係根據實例 1-2 所述之步驟合成，除了在步驟 4 中使用 6-甲氧基-1-甲氧基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉鎢氯化物取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS (APCI-) : m/z 697.2 (M-1)。

實例 1-34：



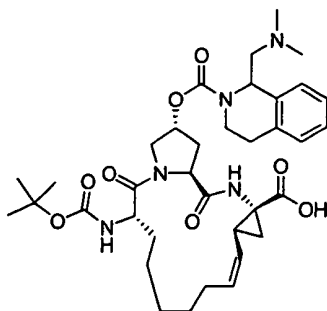
化合物 AR00365349

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(5-氟基-1-甲氧基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-

(196)

羧酸（化合物 AR00365349）係根據實例 1-2 所述之步驟合成，除了在步驟 4 中使用 5-氟基-1-甲氧基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉鎘氯化物取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS（APCI-）： m/z 685.3（M-1）。

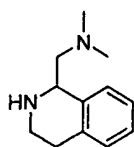
實例 1-35：



化合物 AR00333224

（1S,4R,6S,14S,18R）-14-三級-丁氧羰胺基-18-（1-二甲胺基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基）-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸（化合物 AR00333224）係根據實例 1-2 所述之步驟合成，除了在步驟 4 中使用二甲基-（1,2,3,4-四氫基-異喹啉-1-基甲基）-胺（根據實例 1-35a 合成）取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS（APCI+）： m/z 582.3（MH⁺-Boc）。

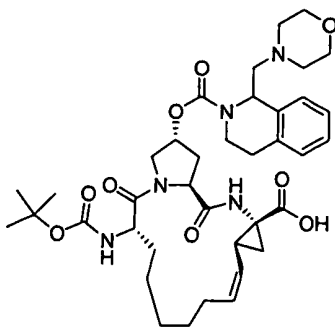
實例 1-35a：



(197)

二甲基 - (1,2,3,4-四氫基 - 異喹啉 -1-基甲基) - 胺係藉由如實例 3-76a 中所示之相似方式製備。除了在步驟 1 中，使用苯乙基胺取代 2- (3-甲氧基 - 苯基) - 乙基胺，除了在步驟 3 之第一部分中，使用二甲胺取代甲醇鈉作為親核劑之外。粗產物直接使用於下一個偶合步驟而沒有進一步之純化。

實例 1-36：

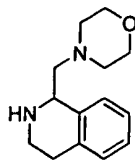


化合物 AR00333225

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級 - 丁氧羰胺基 -18- (1-嗎福啉 -4-基甲基 -3,4-二氫基 -1H-異喹啉 -2-羰氧基) -2,15-二酮基 -3,16-二氮雜 -三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 -7-烯 -4-羧酸 (化合物 AR00333225) 係根據實例 1-2 所述之步驟合成，除了在步驟 4 中使用 1-嗎福啉 -4-基甲基 -1,2,3,4-四氫基 - 異喹啉 (根據實例 1-36a 合成) 取代 1,2,3,4-四氫基 - 異喹啉之外。MS (APCI-) : m/z 722.3 (M-1) 。

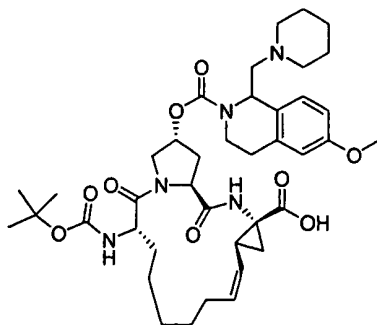
實例 1-36a：

(198)



1-嗎福啉-4-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉係藉由如實例 3-76a 中所示之相似方式製備除了在步驟 1 中，使用苯乙基胺取代 2-(3-甲氧基-苯基)-乙基胺，除了在步驟 3 之第一部分中，使用嗎福啉取代甲醇鈉作為親核劑之外。粗產物直接使用於下一個偶合步驟而沒有進一步之純化。

實例 1-37：



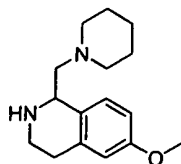
化合物 AR00333248

(1S,4R, 6S, 14S, 18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(6-甲氧基-1-哌啶-1-基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00333248)係根據實例 1-2 所述之步驟合成，除了在步驟 4 中使用 6-甲氧基-1-哌啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉(根據實例 1-37a 合成)取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS (APCI-) : m/z 750.4 (

(199)

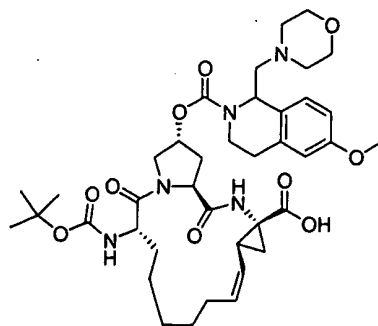
M-1)。

實例 1-37a：



6-甲氧基-1-哌啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉係藉由如實例 3-76a 中所示之相似方式製備，除了在步驟 3 之第一部分中，使用哌啶取代甲醇鈉作為親核劑之外。粗產物直接使用於下一個偶合步驟而沒有進一步之純化。

實例 1-38：



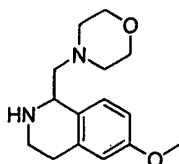
化合物 AR00333276

(1S,4R,6S,14S,18R)-14-三級-丁氧羰胺基-18-(6-甲氧基-1-嗎福啉-4-基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00333276)係根據實例 1-2 所述之步驟合成，除了在步驟 4 使用 6-甲氧基-1-嗎福啉-4-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉(根據實例 1-38a 合成)取代

(200)

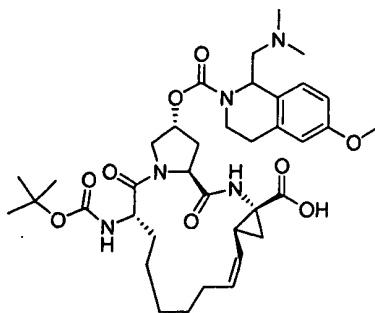
1,2,3,4-四氫基-異喹啉中之外。MS (APCI-) : m/z 750.3 (M-1)。

實例 1-38a :



6-甲氧基-1-嗎福啉-4-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉係藉由如實例 3-76a 中所示之相似方式製備，除了在步驟 3 之第一部分中，使用嗎福啉取代甲醇鈉作為親核劑之外。粗產物直接使用於下一個偶合步驟而沒有進一步之純化。

實例 1-39 :



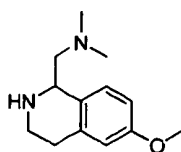
化合物 AR00333277

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-(1-二乙基胺基甲基-6-甲氧基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00333277)係根據實例 1-2 所述

(201)

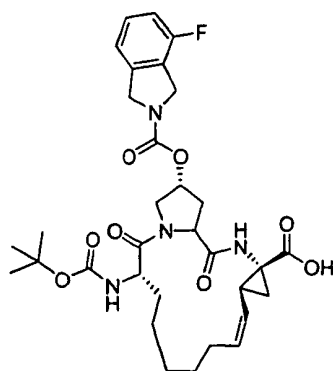
之步驟合成，除了在步驟 4 中使用（6-甲氧基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉-1-基甲基）-二甲基-胺（根據合成實例 1-39a）取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS（APCI+）： m/z 712.3（ MH^+ ）。

實例 1-39a：



（6-甲氧基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉-1-基甲基）-二甲基-胺係藉由如實例 3-76a 中所示之相似方式製備，除了在步驟 3 之第一部分中，使用二甲胺取代甲醇鈉作為親核劑之外。粗產物直接使用於下一個偶合步驟而沒有進一步之純化。

實例 1-40：



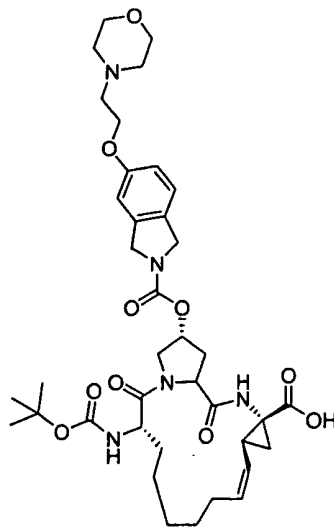
化合物 AR00365369

（1S,4R,6S,14S,18R）-14-三級-丁氧羰胺基-18-（4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧氧基）-2,15-二酮基-3,16-二

(202)

氮雜 - 三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 - 7 - 烯 - 4 - 羧酸 (化合物 AR00365369) 係根據實例 1-2 所述之步驟合成，除了在步驟 4 中使用 4-氟基 - 2,3-二氫基 - 1H-異吲哚 (根據實例 3-55a 合成) 取代 1,2,3,4-四氫基 - 異喹啉之外。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.21 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 7.35 (q, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (q, 2H), 7.03 (br s, 1H), 5.51 (q, 1H), 5.33-5.21 (m, 2H), 4.66 (s, 4H), 4.22 (q, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 3H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.42-1.03 (m, 16H); MS (APCI-): m/z 627.3 (M-1)。

實例 1-41



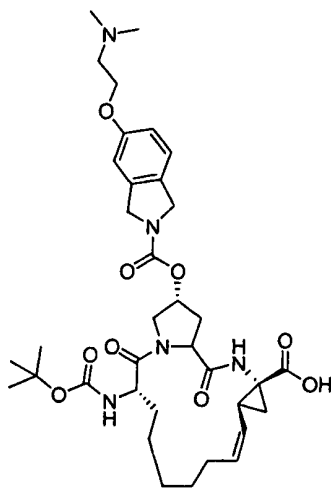
化合物 AR00371946

(1S,4R,6S,14S,18R) - 14 - 三級 - 丁氧羰胺基 - 18 - [5 - (2-嗎福啉 - 4 - 基 - 乙氧基) - 1,3-二氫基 - 異吲哚 - 2-羰氧基] - 2,15-二酮基 - 3,16-二氮雜 - 三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 - 7 -

(203)

烯-4-羧酸（化合物 AR00371946）係根據實例 1-2 所述之步驟合成，除了在步驟 4 中使用 5-（2-嗎福啉-4-基-乙氧基）-2,3-二氫基-1H-異吲哚（根據 J. Med. Chem. 2002, 第 45 冊，第 26 號，5771，製備方法 D，及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11（2001）685-688 中所述之步驟製備。對於 N-Boc 保護之胺置入物：¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ 7.13（dd, 1H），6.85-6.74（m, 2H），4.61（t, 4H），4.10（t, 2H），3.73（t, 4H），2.81（t, 2H），2.61-2.54（m, 4H），1.51（s, 9H）；MS（APCI+）：m/z 349.1（M+1））取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS（APCI+）：m/z 640.3〔（M+1）-Boc〕。

實例 1-42



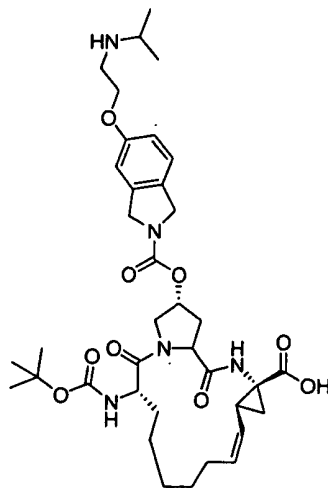
化合物 AR00371947

（1S,4R,6S,14S,18R）-14-三級-丁氧羰胺基-18-〔5-（2-二甲胺基-乙氧基）-1,3-二氫基-異吲哚-2-羰氧基〕-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-

(204)

羧酸（化合物 AR00371947）係根據實例 1-2 所述之步驟合成，除了在步驟 4 中使用〔2-（2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基氧基）-乙基〕-二甲基-胺（根據 J. Med. Chem. 2002, 第 45 冊，第 26 號，5771，製備方法 D，及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11（2001）685-688 中所述之步驟製備。對於 N-Boc 保護之胺置入物：¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ 7.14（dd, 1H），6.88-6.76（m, 2H），4.61（t, 4H），4.04（t, 2H），2.72（t, 2H），2.34（s, 6H），1.50（s, 9H）；MS（APCI+）：m/z 307.1（M+1））取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS（APCI+）：m/z 698.2（M+1）。

實例 1-43



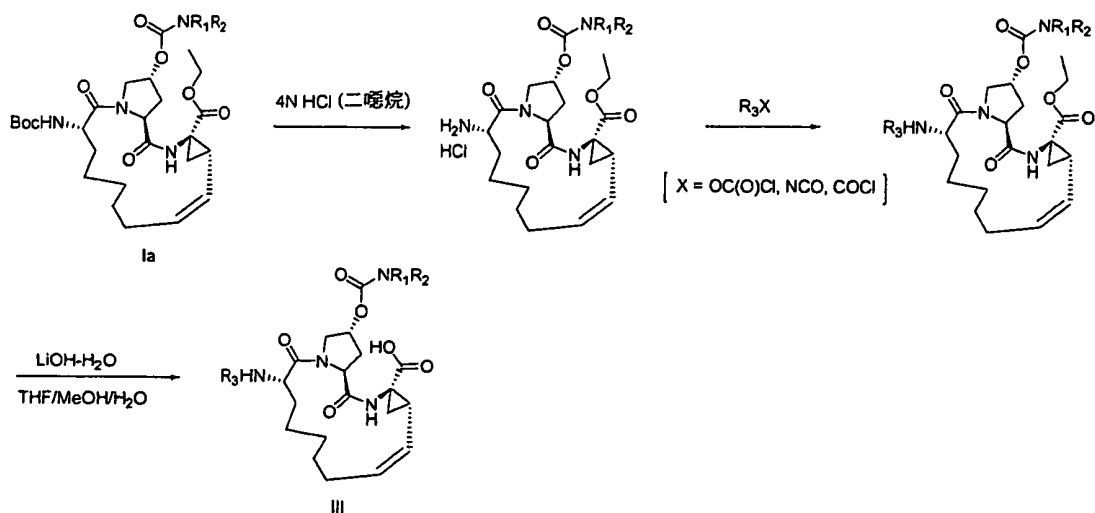
化合物 AR00371948

（1S,4R,6S,14S,18R）-14-三級-丁氧羰胺基-18-〔5-（2-異丙胺基-乙氧基）-1,3-二氫基-異吲哚-2-羰氧基〕-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸（化合物 AR00371948）係根據實例 1-2 所述之步驟

(205)

合成，除了在步驟 4 中使用〔2-（2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基氧基）-乙基〕-異丙基-胺（（根據 J. Med. Chem. 2002, 第 45 冊, 第 26 號, 5771, 製備方法 D, 及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688 中所述之步驟製備。對於 N-Boc 保護之胺置入物： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (dd, 1H), 6.86-6.75 (m, 2H), 4.62 (t, 4H), 4.06 (t, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.88 (septuplet, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.10 (d, 6H); MS (APCI+) : m/z 321.2 (M^+)) 取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS (APCI-) : m/z 710.3 ($M-1$) 。

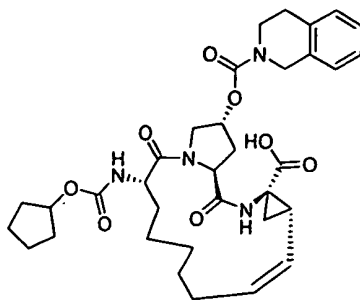
2. 具有一般結構 III 之化合物的製備



具有一般結構 II 化合物係根據上示一般流程製備。具有結構 Ia 的化合物首先除去其 Boc 保護基、接著在親電子劑上之胺基的核性攻擊，以形成胺基甲酸酯、醯胺或脲。

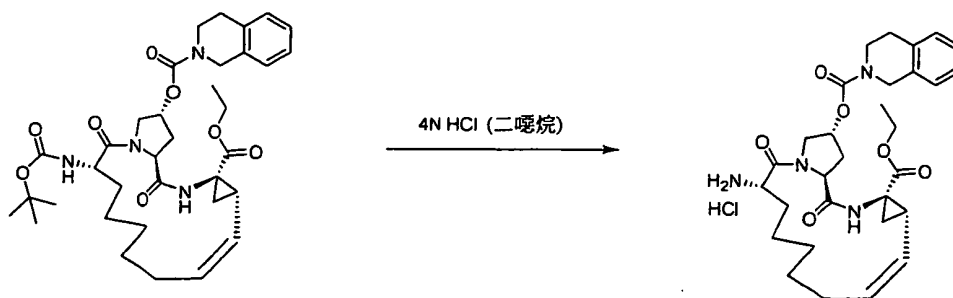
(206)

實例 2-1：



化合物 AR00247310

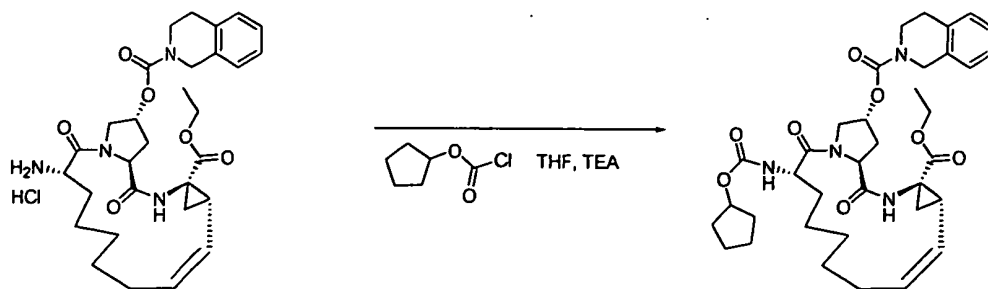
步驟 1：(1S,4R,6S,14S,18R)-14-胺基-18-(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸乙酯的製備。



N-Boc 保護之起始物質 (102 毫克，0.16 毫莫耳) 溶解在 6 毫升 4N HCl (二噁烷) 中，和在 rt 下留置 90 分鐘。HPLC 顯示完成 Boc 保護基的除去。然後濃縮反應混合物，溶解在乙腈中和再次濃縮兩次。所得淡褐色泡沫粉進行下一個步驟。

步驟 2：(1S,4R,6S,14S,18R)-14-環戊氧羰胺基-18-(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸乙基酯的製備。

(207)



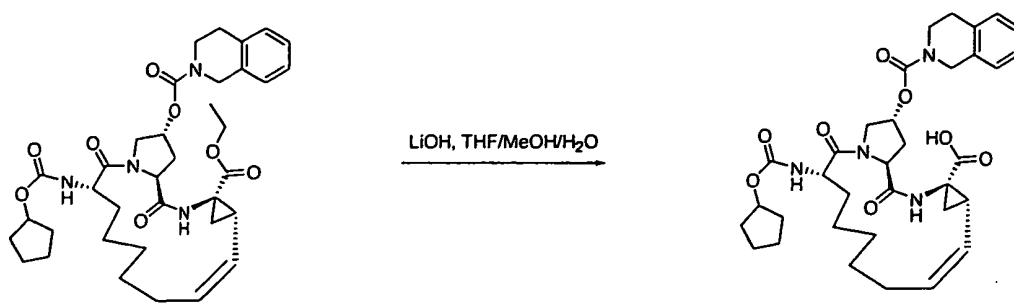
光氣（0.42 毫升，1.9 M，0.80 毫莫耳）的甲苯溶液逐滴加至環戊醇（42 毫克，0.48 毫莫耳）在 THF（16 毫升）中的溶液。混合物在 rt 下攪拌 2 小時以形成氯甲酸環戊基酯試劑。

反應然後濃縮下到約一半體積。其然後以 DCM 稀釋到原體積，和再次濃縮到一半體積，以便完全地除去過量光氣。此氯甲酸環戊基酯的溶液進一步以 THF（16 毫升）稀釋，冷卻到 0℃，和於 0℃ 以上加至從自步驟 1 之固體殘餘物（0.16 毫莫耳）。TEA（0.11 毫升，0.81 毫莫耳）然後加至反應混合物，和反應於 0℃ 下攪拌 2 小時。反應藉由 HPLC 為完全的。將其濃縮，溶解在 EtOAc（15 毫升）中，然後以水、飽和碳酸氫鈉、水和鹽水（各 10 毫升）洗滌，經過 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮。組略帶黃色的油殘餘物藉由在 Biotage 40S 上的急驟色層分析法純化（溶離劑 = 己烷 / EtOAc 1:1），產生白色的脆泡沫粉之所要的產物（65.2 毫克，63%）。MS（MH⁺ 665.2）。

步驟 3：（1S,4R,6S,14S,18R）-14-環戊氧羰胺基-18-（3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基）-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸（化合物
- 212 -

(208)

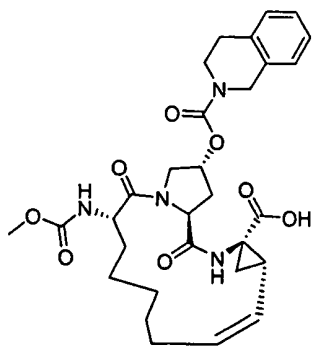
AR00247310) 的製備。



依照與實例 1-1 的步驟 5 相同的水解步驟。

下列化合物也藉由依照與上述實例 2-1 之相同步驟，且氯甲酸環戊基酯以其他親電子劑取代，及/或 P2-四氫異喹啉如實例 1-2 之方法 B 的步驟 4 所舉例的其他胺置入物取代而製備。

實例 2-2：

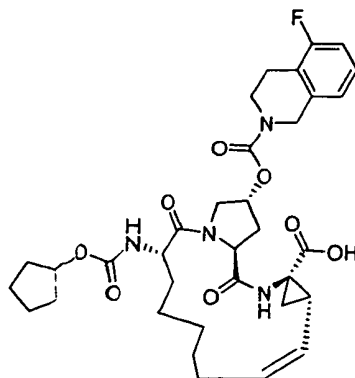


化合物 AR00294376

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -14-甲氧基羰基胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00294376) 係根據實例 2-1 中所述之步驟合成，除了在步驟 2 中使用氯甲酸甲酯代替之外。

(209)

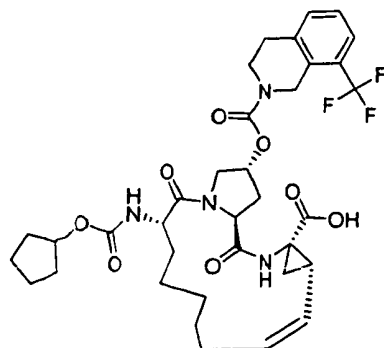
實例 2-3：



化合物 AR00304074

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-環戊氧羰胺基-18-(5-氟基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00304074)係根據實例 1-2 和 2-1 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-氟基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。MS m/e 583.2 (M^++1)

實例 2-4：



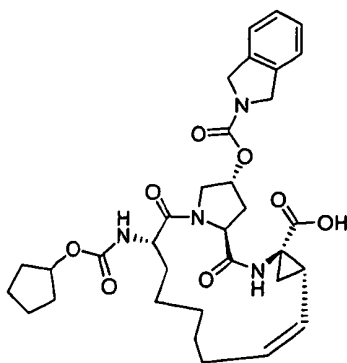
化合物 AR00304075

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-環戊氧羰胺基-2,15-二酮

(210)

基 -18- (8-三氟甲基 -3,4-二氫基 -1H-異喹啉 -2-羰氧基) - 3,16-二氮雜 -三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 -7-烯 -4-羧酸 (化合物 AR00304075) 係根據實例 1-2 和 2-1 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 8-三氟甲基 -1,2,3,4-四氫基 -異喹啉代替之外。MS m/e 705.1 (M⁺+1) 。

實例 2-5：

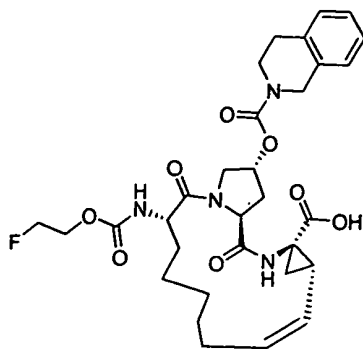


化合物 AR00304076

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-環戊氧羰胺基 -18- (1,3 二氫基 -異吲哚 -2-羰氧基) -2,15-二酮基 -3,16-二氮雜 -三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 -7-烯 -4-羧酸 (化合物 AR00304076) 係根據實例 1-2 和 2-1 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基 -1H-異吲哚代替之外。MS m/e 623.2 (M⁺+1) 。

實例 2-6：

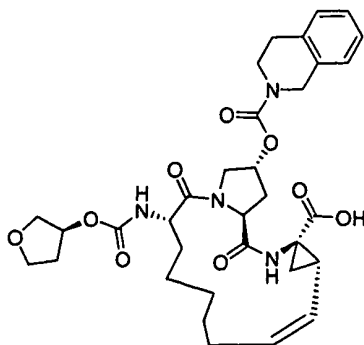
(211)



化合物 AR00304125

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -14-2-氟基-乙氧羰胺基) -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00304125) 係根據實例 2-1 中所述之步驟合成，除了在步驟 2 中使用 2-氟乙醇以形成氨甲酸酯試劑代替環戊醇之外。MS m/e 615.1 (M^++1)。

實例 2-7：



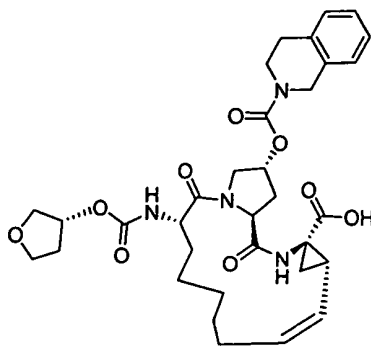
化合物 AR00304126

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -2,15-二酮基-14- (四氫基-呋喃-3S-基氧羰胺基) -3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00304126) 係根據實例 2-1 中所述之步驟合成

(212)

，除了在步驟 2 中使用四氫基-呋喃-3S-醇以形成氯甲酸酯試劑代替環戊醇之外。MS m/e 639.2 ($M+1$)。

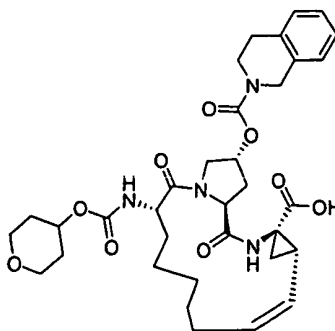
實例 2-8：



化合物 AR00304127

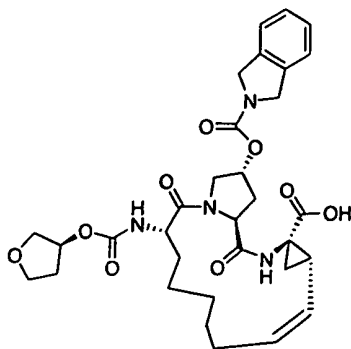
(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -2,15-二酮基-14- (四氫基-呋喃-3R-基氧羰胺基) -3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00304127) 係根據實例 2-1 中所述之步驟合成，除了在步驟 2 中使用四氫基-呋喃-3R-醇以形成氯甲酸酯試劑代替環戊醇之外。MS m/e 639.2 (M^++1)。

實例 2-9：



化合物 AR00320002

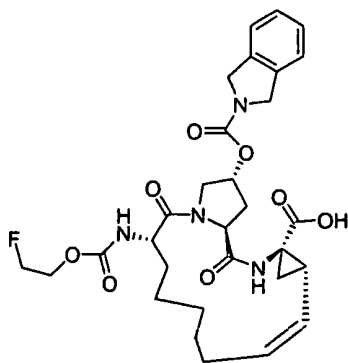
(214)



化合物 AR00320075

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (1,3-二氫基-異吲哚-2-羰氧基) -2,15-二酮基-14- (四氫基-呋喃-3S-基氧羰胺基) -3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00320075) 係根據實例 1-2 和 2-1 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚代替，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-呋喃-3S-醇以形成氯甲酸酯試劑代替環戊醇之外。MS m/e 625.2 ($M^+ + 1$)。

實例 2-12：



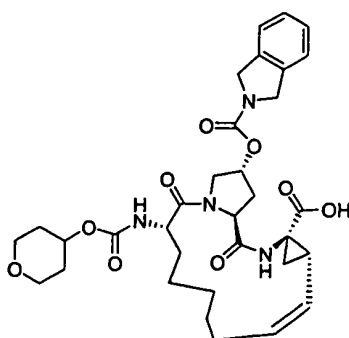
化合物 AR00320076

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (1,3-二氫基-異吲哚-2-羰氧基) -2,15-二酮基-14- (四氫基-呋喃-3S-基氧羰胺基) -

(215)

3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸（化合物 AR00320076）係根據實例 1-2 和 2-1 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚代替，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用 2-氟乙醇以形成氯甲酸酯試劑代替環戊醇之外。MS m/e 601.1 ($M^+ + 1$)。

實例 2-13：

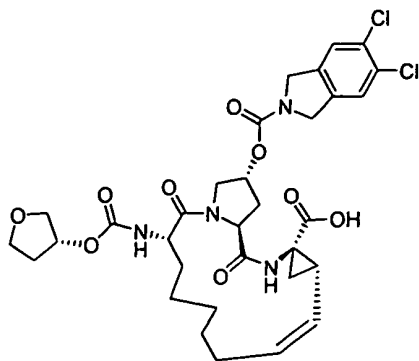


化合物 AR00320077

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (1,3-二氫基-異吲哚-2-羧氧基) -2,15-二酮基-14- (四氫基-嘧啶-4-基氧羰胺基) -3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸（化合物 AR00320077）係根據實例 1-2 和 2-1 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚代替，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-嘧啶-4-醇以形成氯甲酸酯試劑代替環戊醇之外。MS m/e 601.1 ($M^+ + 1$)。

實例 2-14：

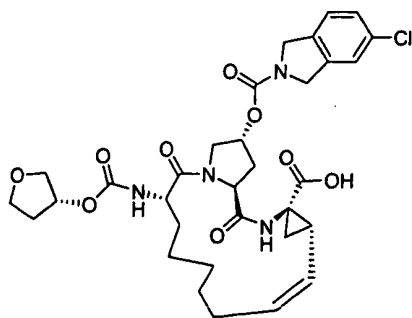
(216)



化合物 AR00320445

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (5,6-二氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羰氧基) -2,15-二酮基-14- (四氫基-呋喃-3R-基氧羰胺基) -3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00320445) 係根據實例 1-2 和 2-1 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5,6-二氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚代替，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-呋喃-3R-醇以形成氯甲酸酯試劑代替環戊醇之外。MS: m/e 693.0 (M^+), 695.1 (M^++2)。

實例 2-15：



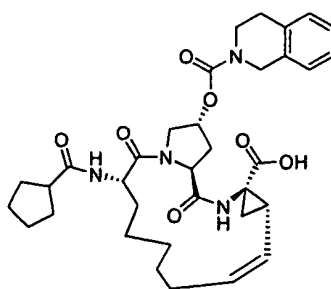
化合物 AR00320448

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羰氧基) -2,15-二酮基-14- (四氫基-呋喃-3R-基氧羰

(217)

胺基)-3,6-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸
(化合物 AR00320448) 係根據實例 1-2 和 2-1 中所述之
步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-二氯基-2,3-
二氯基-1H-異吡啶代替，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用四
氯基-呋喃-3R-醇以形成氯甲酸酯試劑代替環戊醇之外。
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.38 (s, 1H), 7.32-7.28 (m,
2H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (br s, 1H), 5.56-5.50 (q, 1H),
5.42-5.38 (t, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.80-4.48 (m, 6H), 4.44
(m, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H),
3.68-3.60 (m, 1H), 3.50 (t, 1H), 2.55-2.36 (m, 3H), 2.21-
2.12 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.61-
1.51 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 9H)。MS: m/e 659.1(M⁺),
661.1 (M⁺+2)。

實例 2-16：



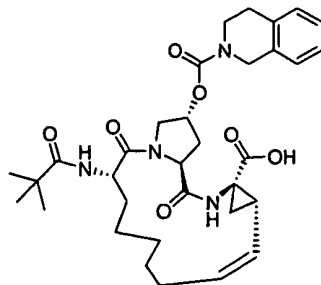
AR00248689

(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(環戊醇烷羰基-胺基)-
18-(3,4-二氯基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-
3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化
合物 AR248689)之合成

(218)

環戊基羧酸首先裝載在 PS-TFP 樹脂（購自 Argonaut 技術）上以形成活性酯。在樹脂上的活化酯（26 毫克，1.16 毫莫耳/克，0.03 毫莫耳）在 0.5 毫升氯仿膨脹，接著加入 MP-碳酸酯樹脂（購自 Argonaut 技術，300 毫克，2.5 毫莫耳/克，0.75 毫莫耳）。巨環物質（15 毫克，0.02 毫莫耳）的 0.5M 氯仿溶液然後加到此樹脂混合物中且反應在 rt 下振盪過夜。反應在 16 小時之後藉由 HPLC 為完全的。然後將其過濾和濃縮，產生透明 N-醯化的產物。其然後依照與實例 1-1 的步驟 5 相同的水解步驟水解，產生白色固體之所要產物 AR248689（12.5 毫克，88%）。MS（APCI+）：m/z 621.3（MH⁺）。

實例 2-17：

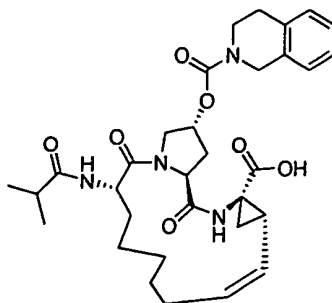


化合物 AR00248687

（1S,4R,6S,14S,18R）-18-（3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧氧基）-14-（2,2-二甲基-丙醯胺基）-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸（化合物 AR00248687 係根據實例 2-16 中所述之相同步驟合成，除了首先將三級-丁基羧酸裝載在 PS-TFP 樹脂上代替之外。MS（APCI+）：m/z 609.3（MH⁺）。

(219)

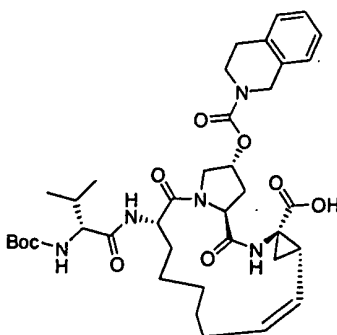
實例 2-18：



化合物 AR00248688

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧氧基) -14-異丁醯胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00248688 係根據實例 2-16 中所述之相同步驟合成，除了首先將異丙基羧酸裝載在 PS-TFP 樹脂上代替之外。MS (APCI+) : m/z 595.3 (MH⁺) 。

實例 2-19：

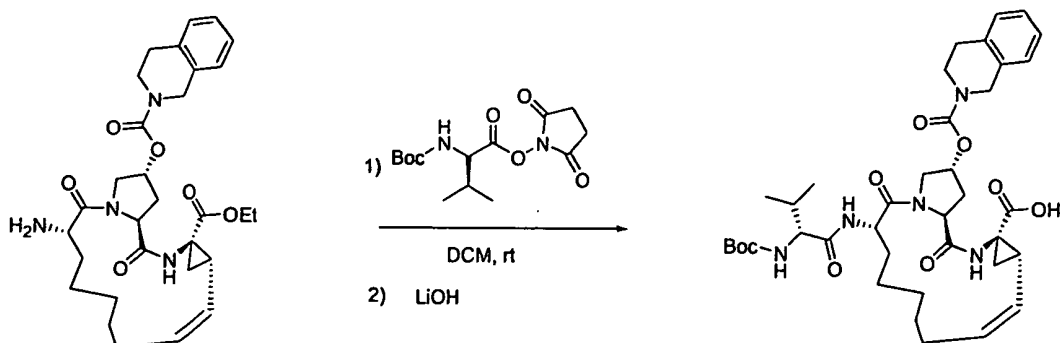


化合物 AR00298989

(1S,4R,6S,14S,18R) -14- (2-三級-丁氧羰胺基-3-甲基-丁醯胺基) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧氧基) -2,15-

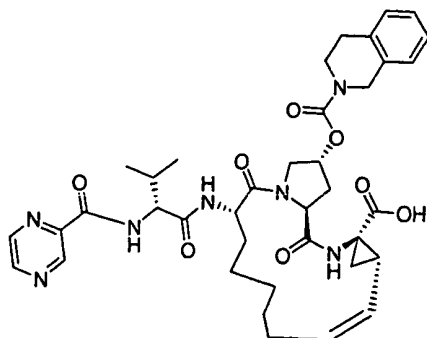
(220)

二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸
(化合物 AR298989) 之合成



14-胺基-18-(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸乙基酯 (120 毫克, 217 微莫耳) 和 N-三級-Boc-L-纈胺酸 N-羥基琥珀醯胺酯 (96 毫克, 300 微莫耳) 一起在 1.1 毫升二氯甲烷中攪拌 14 小時。在真空中除去溶劑和加入各 1 毫升之水和乙酸乙酯。分開該等相且水層以 500 微升乙酸乙酯洗滌兩次。合併之有機物經過 MgSO_4 乾燥, 且在真空中除去溶劑以提供白色固體的所要化合物 (132 毫克, 81%)。MS m/z 752.2 (MH^+)。

實例 2-20:

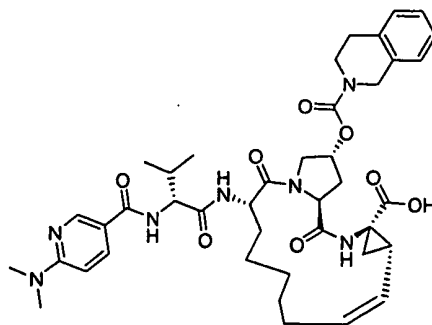


化合物 AR00301338

(221)

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -14- { 3-甲基-2- [(吡啶-2-羰基) -胺基] -丁醯胺基 } -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00301338) 係根據實例 2-19 中所述之相同步驟合成，除了使用 3-甲基-2- [(吡啶-2-羰基) -胺基] -丁酸 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯取代 N- α -t-Boc-L-纈胺酸 N-羥基琥珀醯胺酯之外。MS m/e 730.3 ($M^+ + 1$)。

實例 2-21：



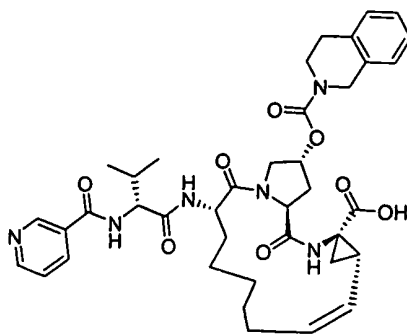
化合物 AR00304072

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -14- { 2- [(6-二甲胺基-吡啶-3-羰基) -胺基] -3-甲基-丁醯胺基 } -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00304072) 係根據實例 2-19 中所述之相同步驟合成，除了使用 2- [(6-二甲胺基-吡啶-3-羰基) -胺基] -3-甲基-丁酸 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯取代 N- α -t-Boc-L-纈胺酸 N-羥基琥珀醯胺酯之外。¹H NMR(CD₃OD, 500 MHz): δ 8.69 (s, 1H), 8.46

(222)

(s, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.14-8.21 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 5H), 5.63 (q, 1H), 5.36-5.42 (m, 2H), 4.49-4.56 (m, 3H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.31-4.32 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.33-2.55 (m, 4H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.61-1.68 (m, 3H), 1.27-1.52 (m, 12H), 0.86-0.96 (m, 8H)。MS m/e 770.4 ($M-1$)。

實例 2-22：

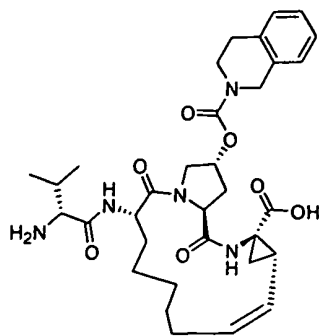


化合物 AR00304073

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -14- {3-甲基-2- [(吡啶-3-羰基) -胺基] -丁醯胺基} -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00304073) 係根據實例 2-19 中所述之相同步驟合成，除了使用 3-甲基-2- [(吡啶-3-羰基) -胺基] -丁酸 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯取代 N- α -t-Boc-L-纈胺酸 N-羥基琥珀醯胺酯之外。MS m/e 729.2 ($M^+ + 1$)。

實例 2-23：

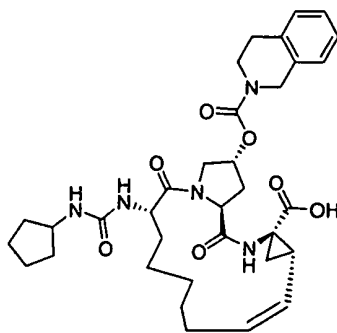
(223)



化合物 AR00298990

(1S,4R,6S,14S,18R) -14- (2-胺基-3-甲基-丁醯胺基) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 298990) 係依照實例 2-1 之步驟 1 的相同步驟製備。
MS m/e 624.2 (M⁺+1)。

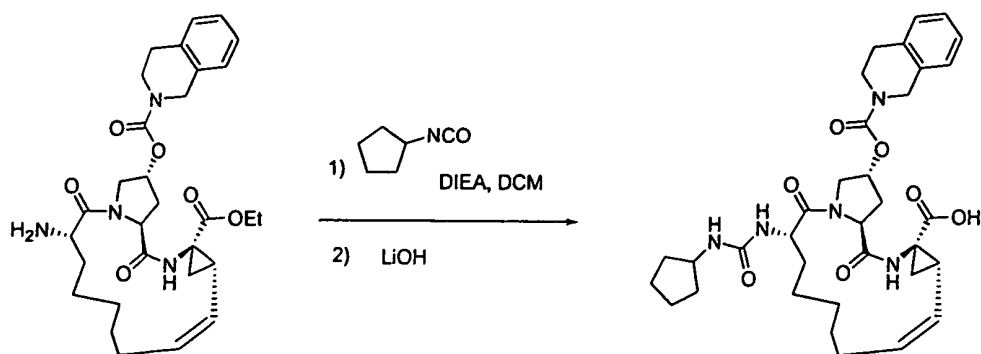
實例 2-24：



化合物 AR00294378

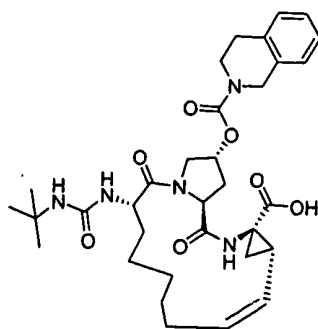
(1S,4R,6S,14S,18R) -14- (3-環戊基-脲基) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR294378) 之合成

(224)



14-胺基-2,15-二酮基-18-(8-三氟甲基-3,4-二氫基-1H-異-2-羰氧基)-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸乙基酯鹽酸鹽(49毫克,74微莫耳)、二異丙基乙胺(29毫克,222微莫耳)和異氰酸戊烷基酯(25毫克,222微莫耳)溶解在375微升二氯甲烷中且於19℃攪拌1小時。反應直接地裝載在C18急驟管柱上和以包含0.1%TFA的水/乙腈(10到100%)溶離以提供白色固體的標題產物(42毫克,77%)。MS m/z 732.2 (MH⁺)。

實例 2-25：



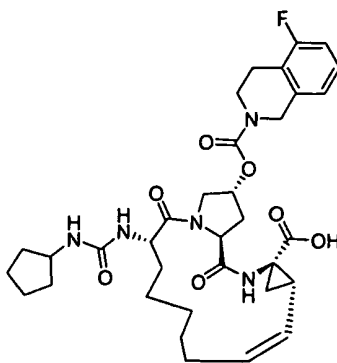
化合物 AR00294377

(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-三級-丁基-脲基)-18-(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二

(225)

氮雜 - 三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 - 7 - 烯 - 4 - 羧酸 (化合物 AR00294377) 係根據實例 1-2 和 2-24 中所述之步驟合成，除了在實例 2-24 步驟中使用異氰酸三級 - 丁基酯取代異氰酸環戊基酯之外。MS m/e 624.1 (M⁺+1) 。

實例 2-26：

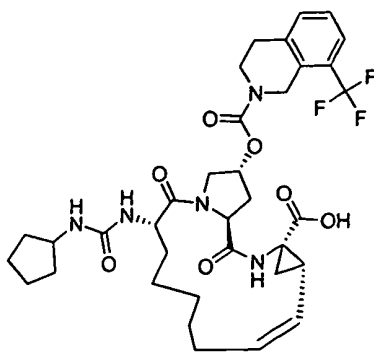


化合物 AR00304077

(1S,4R,6S,14S,18R) -14- (3-環戊基 - 脲基) -18- (5-氟基 -3,4-二氫基 -1H-異喹啉 -2-羰氧基) -2,15-二酮基 -3,16-二氮雜 -三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 - 7 - 烯 - 4 - 羧酸 (化合物 AR00304077) 係根據實例 1-2 和 2-24 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-氟基 -1,2,3,4-四氫基 -異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基 -異喹啉之外。MS m/e 654.2 (M⁺+1) 。

實例 2-27：

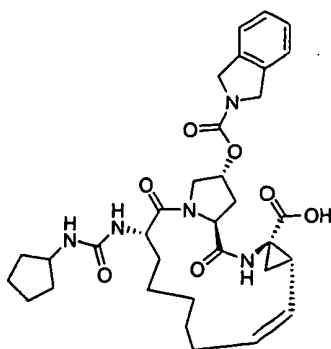
(226)



化合物 AR00304078

(1S,4R,6S,14S,18R) -14- (3-環戊基-脲基) -2,15-二酮基-18- (8-三氟甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00304078) 係根據實例 1-2 和 2-24 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 8-三氟甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS m/e 704.1 (M⁺+1)。

實例 2-28：



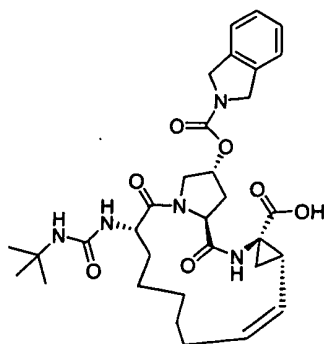
化合物 AR00304079

(1S,4R,6S,14S,18R) -14- (3-環戊基-脲基) -18- (1,3-二氫基-異吲哚-2-羰氧基) -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-

(227)

三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 -7-- 烯 -4- 羧酸 (化合物 AR00304079) 係根據實例 1-2 和 2-24 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基 -1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基 -異喹啉之外。MS m/e 622.2 (M⁺+1) 。

實例 2-29：

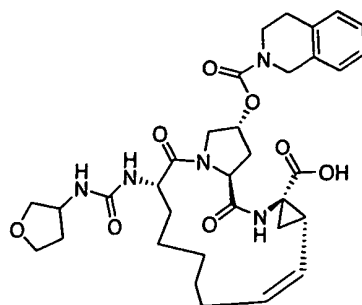


化合物 AR00320078

(1S,4R,6S,14S,18R) -14- (3-三級 -丁基脲基) -18- (1,3-二氫基 -異吲哚 -2-羰氧基) -2,15-二酮基 -3,16-二氮雜 -三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 -7- 烯 -4- 羧酸 (化合物 AR00320078) 係根據實例 1-2 和 2-24 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基 -1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基 -異喹啉，及在實例 2-24 步驟中使用異氰酸三級 -丁基酯取代異氰酸環戊基酯之外。MS m/e 610.1 (M⁺+1) 。

實例 2-30：

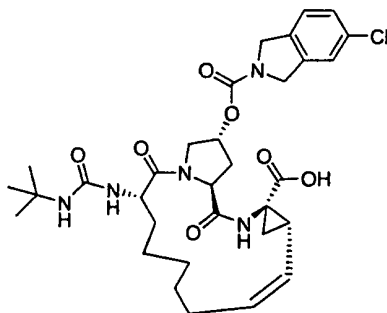
(228)



化合物 AR00320221

(1S,4R,6S,14S,18R) -18- (3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基) -2,15-二酮基-14- [3- (四氫基-呋喃-3-基) -脲基] -3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00320221) 係根據實例 1-2 和 2-24 中所述之步驟合成，除了在實例 2-24 步驟中使用 3-異氰酸基-四氫基-呋喃取代異氰酸環戊基酯之外。MS m/e 638.2 ($M^+ + 1$)。

實例 2-31：



化合物 AR00320449

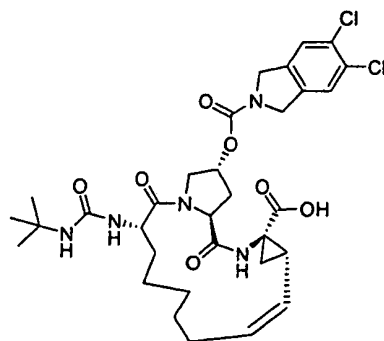
(1S,4R,6S,14S,18R) -14- (3-三級-丁基脲基) -18- (5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羰氧基) -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸 (化合物 AR00320449) 係根據實例 1-2 和 2-24 中所述之步驟合

(229)

成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-氯基-2,3-二氫基-1H-異吡啶取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-24 步驟中使用異氰酸三級-丁基酯取代異氰酸環戊基酯之外。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.34 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.51 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.73-4.60 (m, 3H), 4.53 (t, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 3H), 1.48-1.20 (m, 8H), 1.18 (s, 9H)。MS: m/e 644.0 (M^+), 645.9 (M^++2)。

實例 2-32：



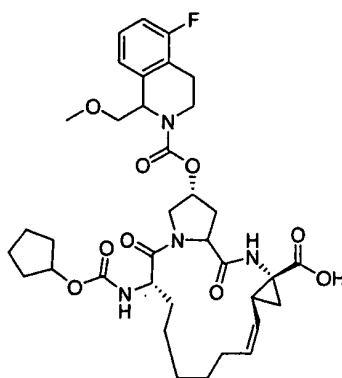
化合物 AR00320450

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-(3-三級-丁基脲基)-18-(5,6-二氯基-1,3-二氫基-異吡啶-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00320450)係根據實例 1-2 和 2-24 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5,6-二氯基-2,3-二氫基-1H-異吡啶取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-

(230)

24 步驟中使用異氰酸三級-丁基酯取代異氰酸環戊基酯之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.56 (q, 1H), 5.42-5.38 (m, 2H), 4.72-4.61 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.92 (dd, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 3H), 1.50-1.22 (m, 8H), 1.18 (s, 9H)。MS: m/e 678.0 (M⁺), 680.0 (M⁺+2)。

實例 2-33：

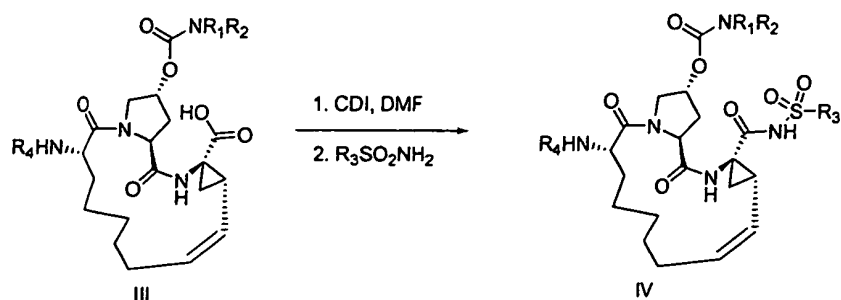


化合物 AR00365381

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-環戊氧羰胺基-18-(5-氟基-1-甲氧基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00365381)係根據實例 1-2 和 2-1 中所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-氟基-1-甲氧基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉鎘氯化物取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉代替之外。MS (APCI-) : m/z 697.4 (M-1)。

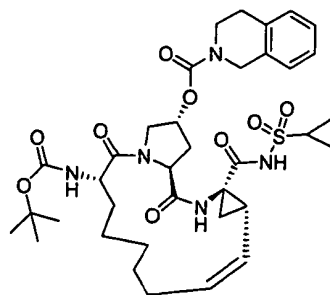
3. 具有結構 IV 之化合物的製備

(231)



具有結構 IV 之化合物係依照上示流程製備 (1. Khan 等人, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1997, 7 (23), 3017-3022。2. 國際專利申請案 PCT/US02/39926, WO 03/053349)。

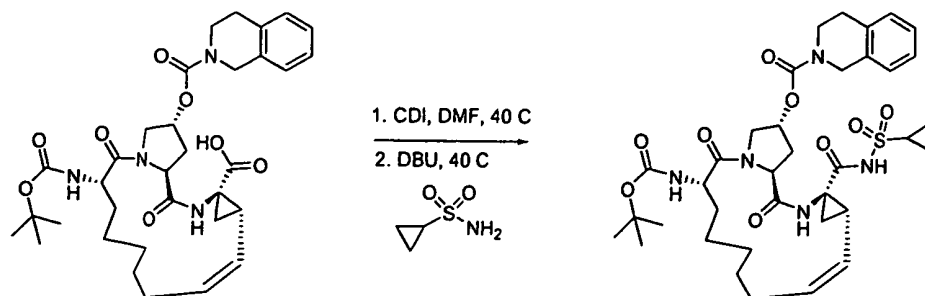
實例 3-1：



化合物 AR00261408

(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (AR00261408) 之合成

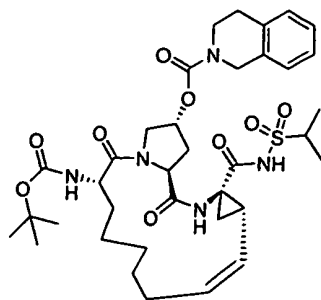
(232)



巨環酸化合物 # 101 (7 毫克 , 0.011 毫莫耳) 溶解在 0.1 毫升 DMF 中 , 接著加入 CDI (1.8 毫克 , 0.011 毫莫耳) 。 混合物在 40C 油浴中攪拌 1 小時 。 然後環丙基磺醯胺 (2.0 毫克 , 0.017 毫莫耳) 接著 DBU (1.7 毫克 , 0.011 毫莫耳) 加至反應 。 反應於 40 C 下攪拌過夜 。 14 小時之後 , LCMS 顯示反應完成 。 反應冷卻到 rt , 分溶在 2 毫升 EA 和 2 毫升 5% HCl (水溶液) 之間 。 有機層以水、碳酸氫鈉 (2 毫升 ea) 洗滌 , 然後乾燥 (Na₂SO₄) 。 粗料在 Biotage 12M (溶離劑 = DCM : MeOH 20 : 1) 上急驟分析 , 產生 AR00261408 (4.2 毫克 , 52%) 。 ¹H NMR (CDCl₃ , 500 MHz): δ 0.80-2.10 (m, 25H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.37-2.59 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.45-4.70 (m, 5H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.30-5.48 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.0-7.23 (m, 4H) 。 MS m/e 728.0 (M⁺+H) 。

實例 3-2 :

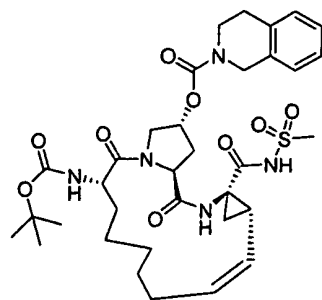
(233)



化合物 AR00261407

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-4-(丙烷-2-磺醯胺羰基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00261407)係根據實例 3-1 所述之步驟合成，除了在偶合步驟中使用異丙基磺醯胺取代環丙基磺醯胺之外。MS m/e 728.4 (M-1)。

實例 3-3：



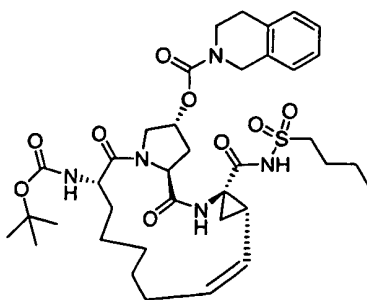
化合物 AR00254906

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-甲烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00254906)係根據實例 3-1 所述之步驟合成，除了在偶合步驟中使用甲基磺醯胺取代環丙基磺醯胺之外。¹H

(234)

NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.20-1.52 (m, 16H), 1.54-1.98 (m, 5H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.47-2.59 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.47-4.69 (m, 4H), 4.90-5.10 (m, 2H), 5.47 (brs, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.03-7.23 (m, 4H). MS m/e 701.9 (M^+), 602.2 (母, MH^+ -Boc 基)。

實例 3-4：



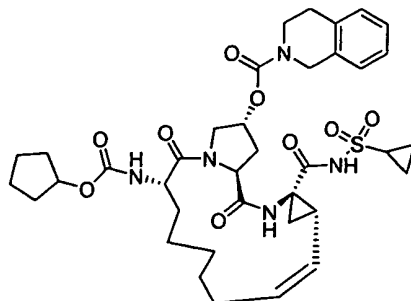
化合物 AR00261409

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 4-(丁烷-1-磺醯胺羰基)-14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00261409) 係根據實例 3-1 所述之步驟合成，除了在偶合步驟中使用 n-丁基磺醯胺取代環丙基磺醯胺之外。¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.80-1.03 (m, 7H), 1.20-2.10 (m, 22H), 2.20-2.60 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.50-4.65 (m, 4H), 4.95-5.05 (m, 1H), 5.30-5.39 (m, 1H), 5.44-5.49 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.74

(235)

(m, 1H), 7.0-7.23 (m, 4H) 。 MS m/e 743.3 (M^+ , APCI-) 。

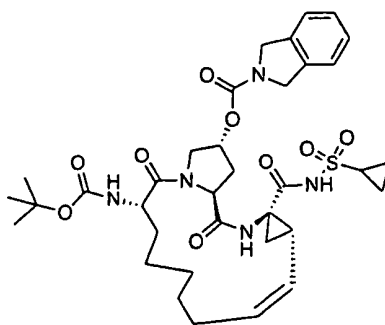
實例 3-5：



化合物 AR00282131

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸
14-環戊氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-
二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物
AR00282131)係根據實例 2-1 和 3-1 所述之步驟合成。
MS m/e 738.4 ($M-1$) 。

實例 3-6：



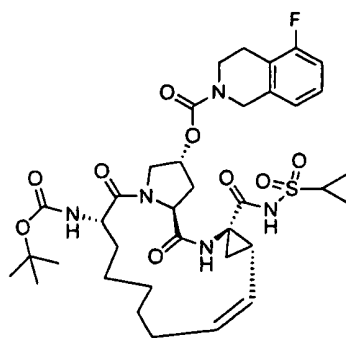
化合物 AR00294381

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-
三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-
二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物

(236)

AR00294381) 係根據實例 1-5 和 3-1 所述之步驟合成。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.89-2.08 (m, 25H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.53-4.80 (m, 5H), 4.95-5.04 (m, 2H), 5.47 (brs, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H)。
MS m/e 712.3 (APCI-, $\text{M}-\text{H}$)。

實例 3-7：



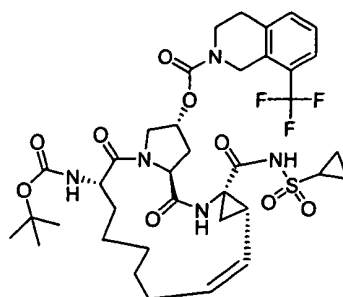
化合物 AR00298996

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氟基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羧基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00298996) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-氟基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.05 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84-6.73 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.65 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.54-4.40 (m, 3H), 4.30-

(237)

4.10 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.72-3.51 (m, 2H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 3H), 1.40-0.75 (m, 18H)。MS: m/e 746.0 (M^+)。

實例 3-8：



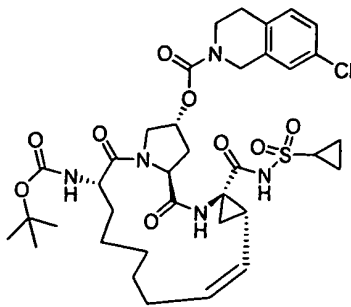
化合物 AR00298997

(1S,4R,6S,14S,18R) -8-三氟甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00298997)係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 8-三氟甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.55 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 5.71-5.61(m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.51-2.32 (m, 2H), 1.86-1.56 (m, 3H), 1.41(m, 2H), 1.32-1.21 (m, 5H), 1.04-0.98 (m, 14H)。MS: m/e 795.9 (M^+)。

(238)

實例 3-9：



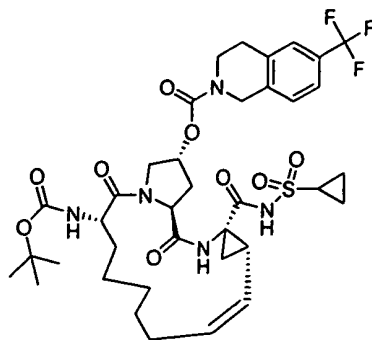
化合物 AR00301746

(1S,4R,6S,14S,18R) -7-氯基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00301746) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 7-氯基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.92-4.41 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 3H), 4.28-4.12 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 3H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.78-2.56 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.21-2.12 (q, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.45-1.12 (m, 16H), 1.10-0.98 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H)。MS m/e 761.9 (M⁺)。

實例 3-10：

(239)



化合物 AR00301747

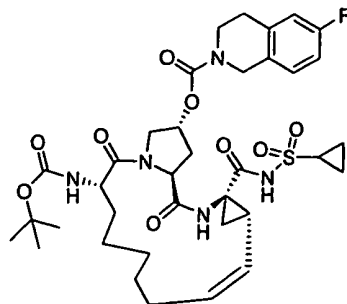
(1S,4R,6S,14S,18R) -6-三氟甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00301747)係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 6-三氟甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.44 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.65 (q, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.56 (brs, 2H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.74-1.70 (dd, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.54-1.36 (m, 4H), 1.34-1.25 (m, 12H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.00-0.70 (m, 1H), 0.52-0.34 (m, 1H)。

MS: m/e 795.9 (M⁺)。

實例 3-11：

(240)

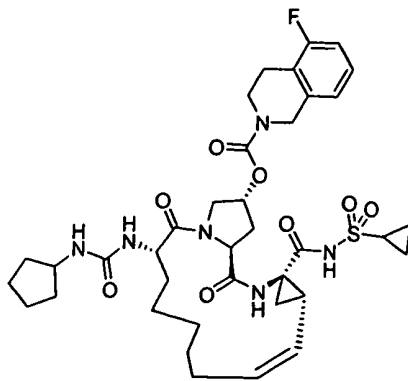


化合物 AR00301751

(1S,4R,6S,14S,18R) -6-氟基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00301751) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 6-氟基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.21-7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.68 (q, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.78-3.60 (m, 3H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 14H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 1H). MS: m/e 746.0 (M⁺). MS m/e 757.2 (M⁺+1).

實例 3-12：

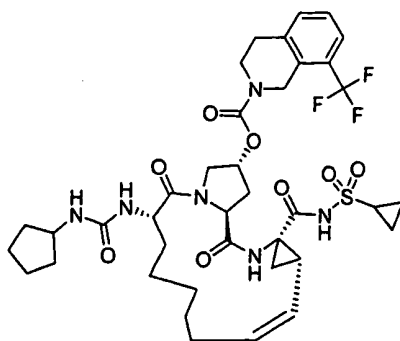
(241)



化合物 AR00304080

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氟基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-(3-環戊基-脲基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00304080) 係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-氟基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。

實例 3-13：



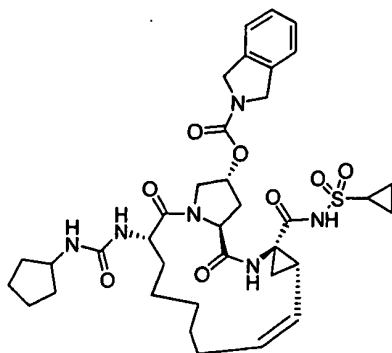
化合物 AR00304081

(1S,4R,6S,14S,18R) -8-三氟甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-(3-環戊基-脲基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-

(242)

2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯（化合物 AR00304081）係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 8-三氟甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS m/e 807.2 ($M^+ + 1$)。

實例 3-14：

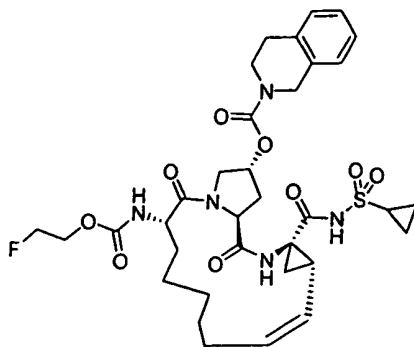


化合物 AR00304082

(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-(3-環戊基-脲基)-4-環丙烷磺醯胺羧基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯（化合物 AR00304082）係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS m/e 725.2 ($M^+ + 1$)。

實例 3-15：

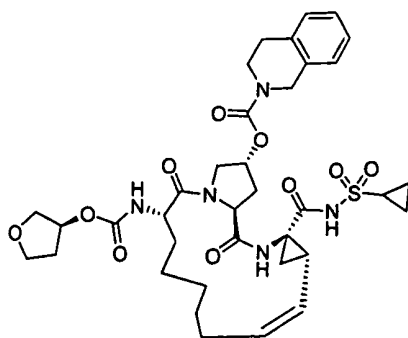
(243)



化合物 AR00304161

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸
4-環丙烷磺醯胺羰基-14-(2-氟基-乙氧羰胺基)-2,15-二
酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯
(化合物 AR00304161) 係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述
之步驟合成，除了在實例 2-1 之步驟 2 中使用 2-氟乙醇以
形成氯甲酸酯試劑，代替環戊醇之外。MS m/e 718.1 ($M^+ + 1$)。

實例 3-16：



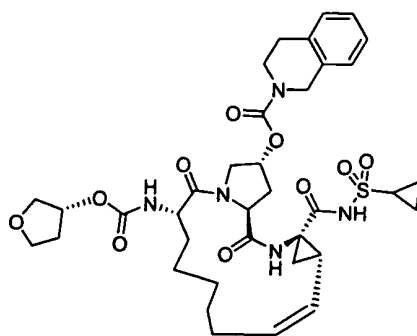
化合物 AR00304162

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸
4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(四氫基-呋喃-3-基
氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-

(244)

18-基酯（化合物 AR00304162）係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-呋喃-3S-醇以形成氯甲酸酯試劑，代替環戊醇之外。MS m/e 742.1 (M^++1)。

實例 3-17：



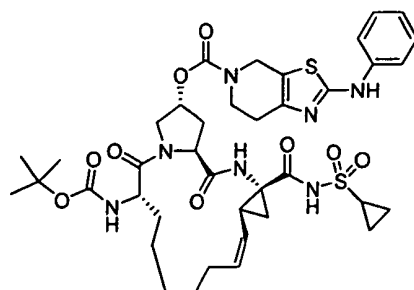
化合物 AR00304163

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(四氫基-呋喃-3R-基氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯（化合物 AR00304163）係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-呋喃-3R-醇以形成氯甲酸酯試劑，代替環戊醇之外。¹H NMR (d^6 -Benzene, 500 MHz): δ 10.53 (s, 1H), 6.78-6.96 (m, 4H), 5.83-5.90 (m, 1H), 5.66 (q, 1H), 5.18-5.21 (m, 1H), 5.13 (brs, 1H), 5.04 (brs, 1H), 4.41-4.87 (m, 3H), 3.85-4.05 (m, 4H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 3H), 3.23-3.34 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.34-2.59 (m, 4H), 1.84-1.99 (m, 4H), 0.98-1.60 (m, 14H), 0.42-0.47 (m, 1H), 0.27-

(245)

0.32 (m, 1H) • MS m/e 741.2 (M-1) •

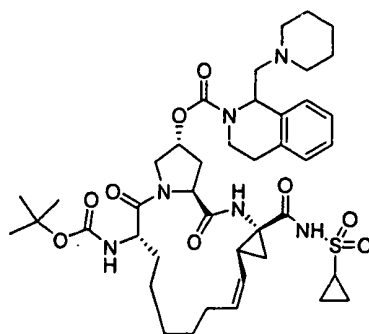
實例 3-18 :



化合物 AR00311814

(1S,4R,6S,14S,18R) -2-Phenyl 胺基 -6,7-二氫基 -4H-噻唑並 [5,4-c] 吡啶 -5-羧酸 14-三級 -丁氧羰胺基 -4-環丙烷磺醯胺羧基 -2,15-二酮基 -3,16-二氮雜 -三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九 -7-烯 -18-基酯 (化合物 AR00311814) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用苯基 - (4,5,6,7-四氫基 -噻唑並 [5,4-c] 吡啶 -2-基) -胺取代 1,2,3,4-四氫基 -異喹啉之外。MS m/e 826.2 (M⁺+1) •

實例 3-19 :

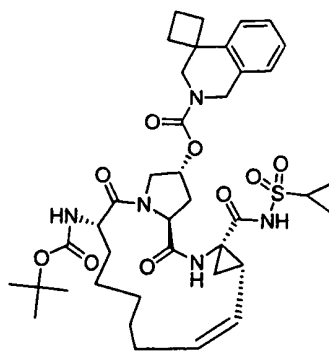


化合物 AR00311815

(246)

(1S,4R,6S,14S,18R) -1-哌啶-1-基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00311815)係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成,除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 1-哌啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.94 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 2H), 5.74-5.64 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.54 (dt, 1H), 4.40-4.17 (m, 4H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.75-3.40 (m, 5H), 3.14-2.32 (m, 7H), 2.05 (dd, 1H), 1.99-1.68 (m, 5H), 1.65-0.95 (m, 24H); MS (POS ESI) m/z 825.4 (M⁺)。

實例 3-20 :



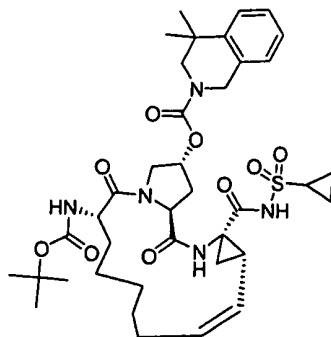
化合物 AR00312024

(1S,4R,6S,14S,18R) -4,4-螺環丁基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-

(247)

18-基酯（化合物 AR00312024）係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 4,4-螺環丁基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54-7.60 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.97-7.21 (m, 1H), 5.66 (dd, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 5.11 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (t, 3H), 4.11-4.26 (m, 1H), 3.77-3.96 (m, 1H), 3.87 (t, 3H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.23-2.68 (m, 6H), 1.70-2.23 (m, 7H), 1.18-1.69 (m, 18H), 0.81-1.12 (m, 3H)。MS m/z 767.9 ($M^+ + 1$)。

實例 3-21：



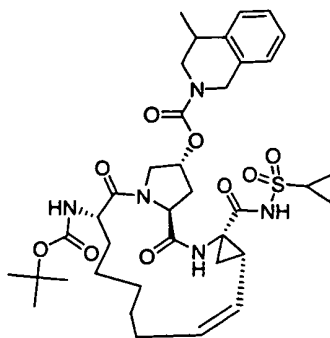
化合物 AR00312025

(1S,4R,6S,14S,18R) -4,4-二甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯（化合物 AR00312025）係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外

(248)

• ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.40 (m, 1H), 6.97-7.23 (m, 3H), 5.67 (dd, 1H), 5.34-5.49 (m, 1H), 5.09 (dd, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.50-4.61 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 3H), 4.11-4.24 (m, 1.0), 3.82-3.95 (m, 3H), 3.36-3.55 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.25-2.69 (m, 4H), 1.68-2.24 (m, 4H), 1.15-1.68 (m, 23H), 0.81-1.15 (m, 3H) • MS m/z 756.0 ($M^+ + 1$) •

實例 3-22 :



化合物 AR00312026

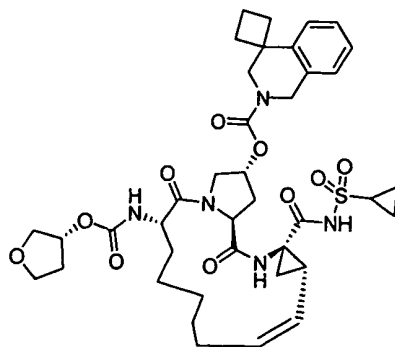
(1S,4R,6S,14S,18R) -4-甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00312026) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 4-甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 1H), 6.98-7.24 (m, 3H), 5.67 (dd, 1H), 5.2-5.51 (m, 1H), 5.04-5.15 (dd, 1H), 4.28-4.63 (m, 5H), 4.10-4.24 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 3H),

(249)

3.37-3.78 (m, 2H), 2.83-3.06 (m, 2H), 2.54-2.71 (m, 1H),
2.25-2.54 (m, 3H), 1.69-1.94 (m, 3H), 1.16-1.69 (m, 20H),
0.81-1.15 (3H) 。 MS m/z 742.0 ($M^+ + 1$) 。

實例 3-23 :



化合物 AR00314635

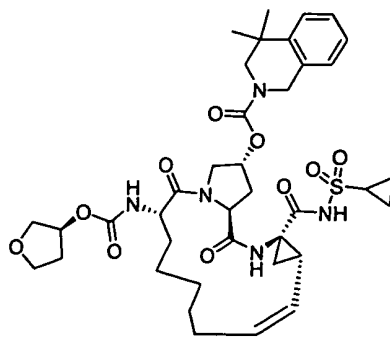
(1S,4R,6S,14S,18R) -4,4-螺環丁基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羧基-2,15-二酮基-14-(四氫基-呋喃-3-基氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00314635)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 4,4-螺環丁基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-呋喃-3R-醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 10.24-10.29 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.81 (d 1H), 5.71 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.48-4.59 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 3.51-3.74 (m, 3H), 3.51-3.72 (6H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.36-2.54 (m, 3H),

(250)

2.10-2.33 (m, 4H), 1.80-2.10 (m, 6H), 1.24-1.80 (m, 7H),
0.65-1.24 (m, 1OH) 。 MS m/z 741.2 (M+1) 。

實例 3-24：



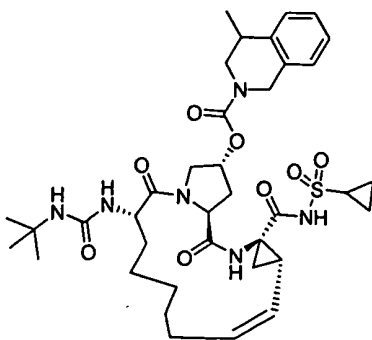
化合物 AR00314654

(1S,4R,6S,14S,18R) -4,4-二甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(四氫基-呋喃-3S-基氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00314654)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-1 之步驟 2 中四氫基-呋喃-3S-醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.51-8.64 (bs,1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 1H), 5.70 (dd,1H), 4.95 (dd, 1H), 4.83 (d,1H), 4.44-4.72 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 3.25-3.91 (m, 9H), 2.80-2.86 (m,1H), 2.35-2.55 (m, 4H), 2.13-2.34 (m, 4H),1.91-2.07 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H),1.66-1.80 (m, 2H),1.51-1.63 (m, 2H), 1.30-1.51 (m,

(251)

2H), 0.96-1.15 (m, 3H), 0.65-0.95 (m, 9H)。MS m/z 770.1 ($M^+ + 1$)。

實例 3-25：



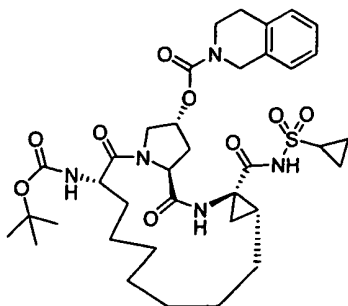
化合物 AR00314656

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-(3-三級-丁基脲基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00314656)係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 4-甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在 1 實例 2-24 中使用異氰酸三級-丁酯取代異氰酸環戊基酯之外。¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.60-7.72 (m, 1H), 7.06-7.48 (m, 4H), 5.73 (dd, 1H), 5.39-5.48 (m 1H), 5.18-5.27 (bs 1H), 4.98 (dd, 1H), 4.79-4.90 (bs, 1H), 4.30-4.72 (m, 4H), 3.40-3.77 (m, 5H), 2.97 (d, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.37-2.58 (m, 3H), 2.17-2.30 (dt, 1H), 2.22-2.35 (dt, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.05-1.55 (m, 15H), 0.83-0.98 (m,

(252)

3H)。MS m/z 741.2 (M^++1)。

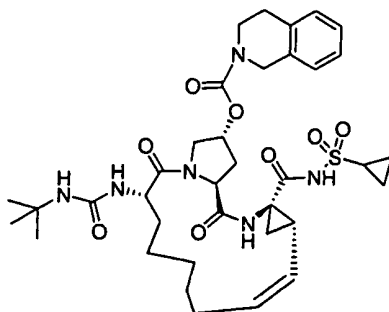
實例 3-26：



化合物 AR00314719

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸
14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-
3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-18-基酯(化合物
AR00314719)係根據實例 1-2、2-22 和 3-1 所述之步驟合
成。MS m/e 630.2 ($M^++1-100$)。

實例 3-27：



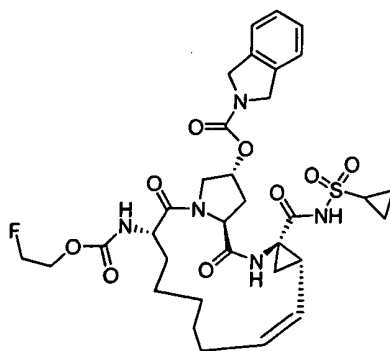
化合物 AR00320001

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸
14-(3-三級-丁基脲基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮
基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(

(253)

化合物 AR00320001) 係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 2-24 中使用異氰酸三級-丁酯取代異氰酸環戊基酯之外。MS m/e 725.7 ($M-1$)。

實例 3-28：

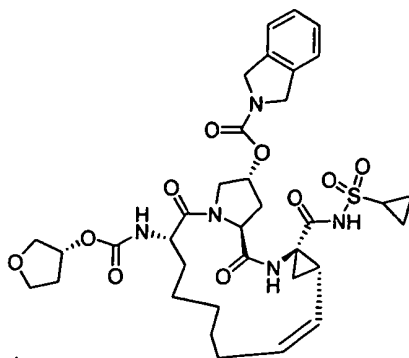


化合物 AR00320073

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-14-(2-氟基-乙氧羰胺基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00320073) 係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用 2-氟乙醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。MS m/e 704.0 (M^++1)。

實例 3-29：

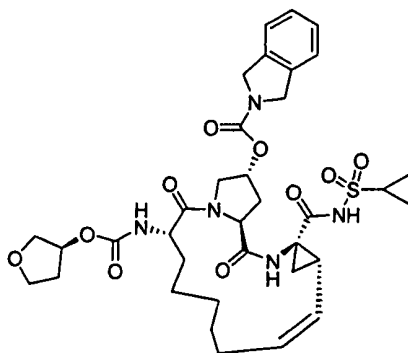
(254)



化合物 AR00320079

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(四氫基-呋喃-3-基氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320079)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-呋喃-3R-醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。MS m/e 728.1 ($M^+ + 1$)。

實例 3-30：



化合物 AR00320080

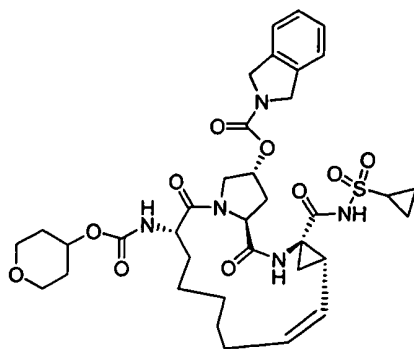
(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(四氫基-呋喃-3S-基

- 259 -

(255)

氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320080)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-呋喃-3S-醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。MS m/e 728.1 ($M^+ + 1$)。

實例 3-31：

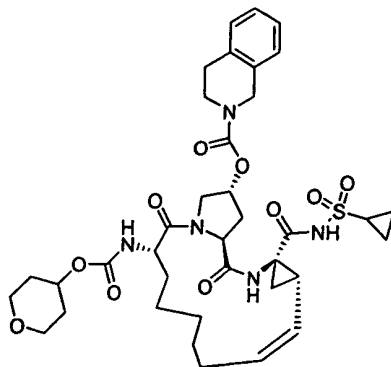


化合物 AR00320081

(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(四氫基-呋喃-4-基氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320081)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-呋喃-4-醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。MS m/e 742.1 ($M^+ + 1$)。

實例 3-32：

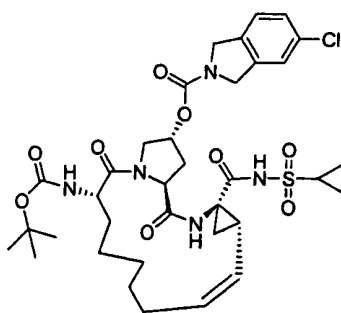
(256)



化合物 AR00320082

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(四氫基-哌喃-4-基氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-烯-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320082)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 2-1 之步驟 2 中使用四氫基-哌喃-4-醇取代環戊醇以形成氫甲酸酯試劑之外。MS m/e 756.1 (M^++1)。

實例 3-33：



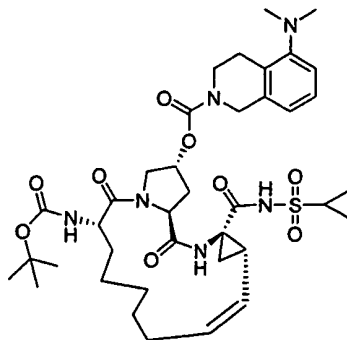
化合物 AR00320119

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化

(257)

物 AR00320119) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 6.64 (br s, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.80-4.62 (m, 2H), 4.61-4.56 (t, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.56-1.21 (m, 8H), 1.18 (s, 9H), 1.12-1.05 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 2H)。MS m/e 747.9 (M⁺)。

實例 3-34：



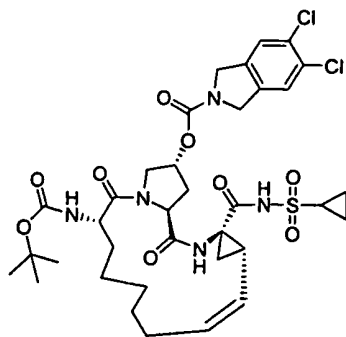
化合物 AR00320120

(1S,4R,6S,14S,18R)-5-二甲胺基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320120)係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用二甲基-(

(258)

1,2,3,4-四氫基-異喹啉-5-基)-胺(實例 1-25a)取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.08 (s, 1H), 7.13-7.05(m, 1H), 6.88-6.81 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.61-6.53 (s, 1H), 5.71-5.60 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.55-4.38 (m, 3H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.88-3.77 (d, 1H), 3.64-3.41(m, 3H), 2.91-2.69 (m, 3H), 2.61 (s, 6H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.40-2.39 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.61-1.22 (m, 1 OH), 1.18 (s, 9H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.91-0.76 (m, 2H)。MS: 771.1 (M⁺), 772.1 (M⁺+1), 773.1 (M⁺+2)。

實例 3-35：



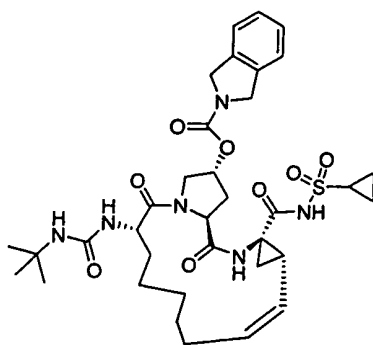
化合物 AR00320121

(1S,4R,6S,14S,18R)-5,6-二氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320121)係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5,6-二氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外

(259)

• ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.72-5.65 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.78-4.62 (m, 3H), 4.63-4.57 (t, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.58-1.25 (m, 8H), 1.18 (s, 9H), 1.12-1.05 (m, 2H), 1.04-0.81 (m, 2H). MS: m/e 781.9 (M^+).

實例 3-36：

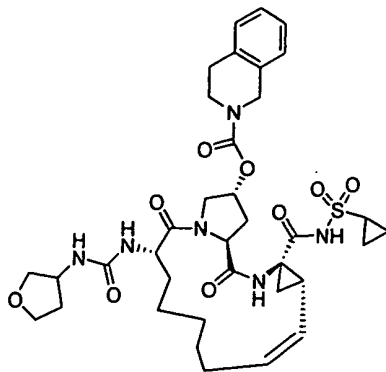


化合物 AR00320220

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吡啶-2-羧酸 14-(3-三級-丁基脲基)-4-環丙烷磺醯胺羧基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320220)係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吡啶取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-24 中使用異氰酸三級-丁酯取代異氰酸環戊基酯之外。MS m/e 713.1 (M^++1)。

(260)

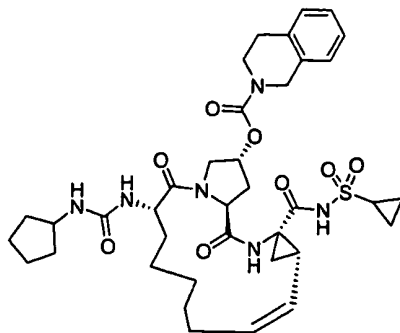
實例 3-37：



化合物 AR00320222

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸
4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-[3-(四氫基-呋喃-
3-基)-脲基]-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-
烯-18-基酯(化合物 AR00320222)係根據實例 1-2、2-24
和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 2-24 中使用 3-異氰
酸基-四氫基-呋喃取代異氰酸環戊基酯之外。MS m/e
740.8 ($M^+ + 1$)。

實例 3-38：



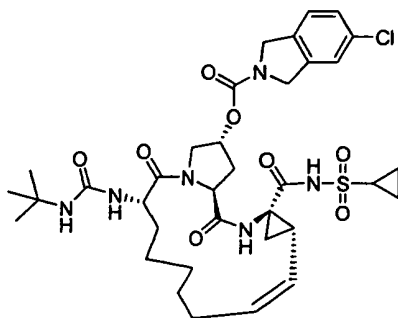
化合物 AR00320403

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸
14-(3-環戊基-脲基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-

(261)

3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320403)係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成。MS m/e 739.2 ($M^+ + 1$)。

實例 3-39：



化合物 AR00320446

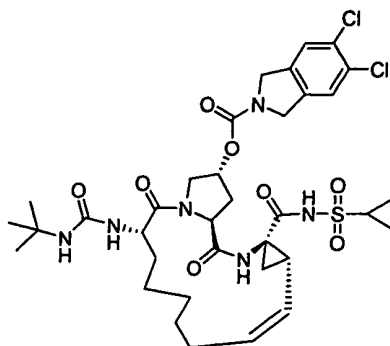
(1S,4R,6S,14S,18R)-5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-(3-三級-丁基脲基)-4-環丙烷磺醯胺羧基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320446)係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-24 中使用異氰酸三級-丁酯取代異氰酸環戊基酯之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.65-5.72 (q, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.74-4.60 (m, 4H), 4.56 (t, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.87-3.91 (dd, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.78-1.70 (m,

(262)

2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.54-3.92 (m, 4H), 1.39-1.23 (m, 7H), 1.12 (s, 9H), 1.02-0.98 (m, 1H) 0.94-0.86 (m, 1H)。

MS: m/e 747.1 (M^+), 749.1 (M^++2)。

實例 3-40：

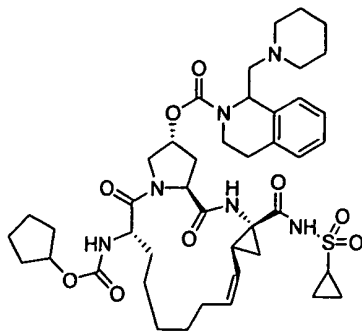


化合物 AR00320447

(1S,4R,6S,14S,18R) -5,6-二氯基-1,3-二氫基-異吡啶-2-羧酸 14-(3-三級-丁基脲基)-4-環丙烷磺醯胺羧基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320447)係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5,6-二氯基-2,3-二氫基-1H-異吡啶取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉，及在實例 2-24 中使用異氰酸三級-丁酯取代異氰酸環戊基酯之外。MS: m/e 781.1 (M^+)。783.1 (M^++2)。

實例 3-41：

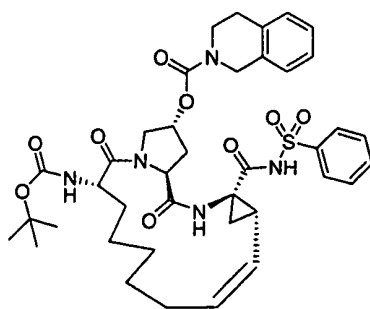
(263)



化合物 AR00320506

(1S,4R,6S,14S,18R) -1-哌啶-1-基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-環戊氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15 二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00320506) 係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 1-哌啶-1-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS (POS ESI) m/z 837.4 (M^+)。

實例 3-42：



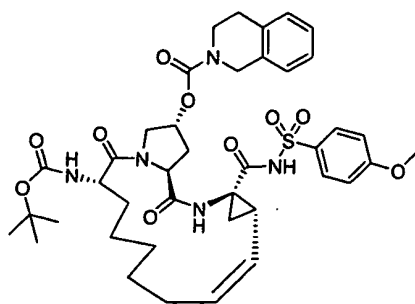
化合物 AR00320547

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 4-苯磺醯胺羰基-14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物

(264)

AR00320547) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 3-1 之偶合步驟中使用苯磺胺取代環丙基磺醯胺之外。MS m/e 762.3 (M-1)。

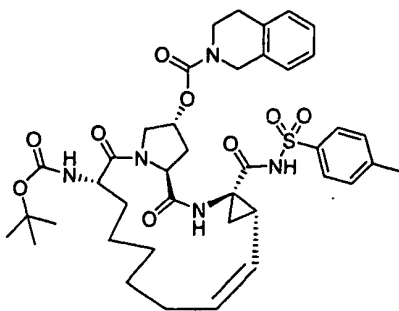
實例 3-43：



化合物 AR00320548

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(4-甲氧基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.4,6]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00320548) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 3-1 之偶合步驟中使用 4-甲氧基-苯磺胺取代環丙基磺醯胺之外。MS m/e 792.3 (M-1)。

實例 3-44：

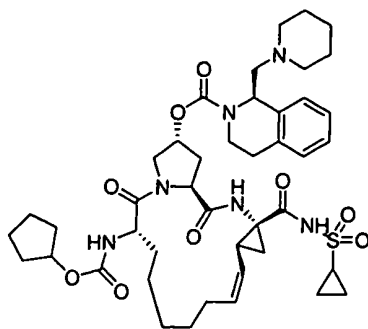


化合物 AR00320549

(265)

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-4-(甲苯-4-磺醯胺羰基) -3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00320549) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 3-1 之偶合步驟中使用 4-甲基-苯磺胺取代環丙基磺胺之外。MS m/e 776.3 (M⁺+1) 。

實例 3-45：



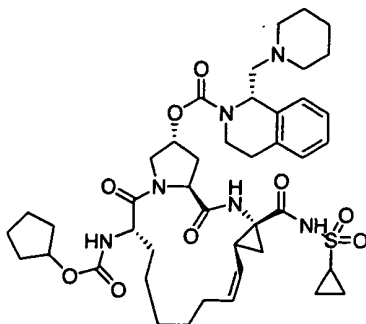
化合物 AR00320556

(1S,4R,6S,14S,18R) -1-哌啶-1R-基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-環戊氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00320556) 係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 1-哌啶-1R-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.99 (br s, 1H), 7.34-7.13 (m, 6H), 5.75-5.65 (m, 2H), 5.44 (br s, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.44-4.16 (m, 2H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.75-3.38 (m, 2H),

(266)

3.07 (t, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.56-2.26 (m, 3H), 2.06 (d, 1H), 1.99-1.66 (m, 10H), 1.65-1.21 (m, 18H), 1.15-0.95 (m, 3H); MS (POS ESI) m/z 837.4 (M^+).

實例 3-46：



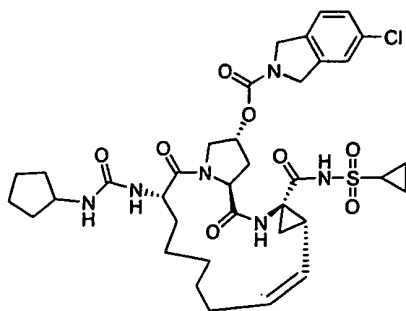
化合物 AR00320557

(1S,4R,6S,14S,18R) -1-哌啶-1S-基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-環戊氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00320557) 係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 1-哌啶-1S-基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.32-7.14 (m, 6H), 6.87 (brs, 1H), 5.72-5.60 (m, 2H), 5.47-5.39 (m, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.58 (t, 1H) 4.53-3.86 (m, 8H), 3.67-3.40 (m, 2H), 3.08-2.85 (m, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.65-2.24 (m, 4H), 2.10-1.22 (m, 27H), 1.19 (dt, 1H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 1H), 0.89 (q, 1H); MS (POS ESI) m/z

(267)

837.4 (M^+)。

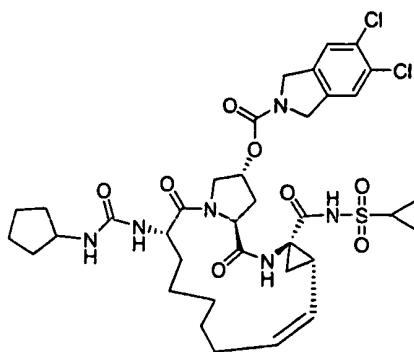
實例 3-47：



化合物 AR00320574

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-(3-環戊基-脲基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00320574) 係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5-氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS：
m/e 759.1 (M^+)，761.1 (M^++2)。

實例 3-48：

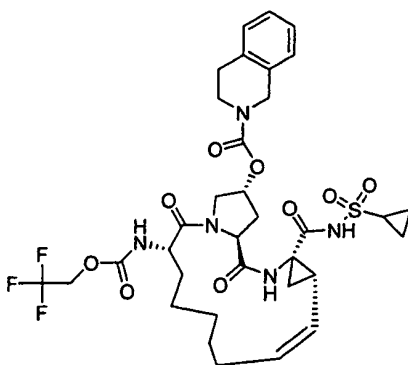


化合物 AR00320575

(268)

(1S,4R,6S,14S,18R) -5,6-二氯基-1,3-二氫基-異吡啶-2-羧酸 14-(3-環戊基-脲基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320575)係根據實例 1-2、2-24 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 5,6-二氯基-2,3-二氫基-1H-異吡啶取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS: m/e 793.1 (M^+)。

實例 3-49:

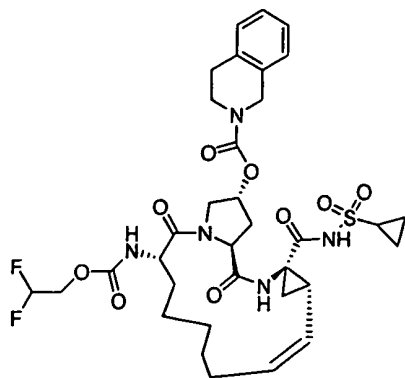


化合物 AR00320578

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(2,2,2-三氟基-乙氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320578)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 2-1 之步驟 2 中使用 2,2,2-三氟基-乙醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。MS m/e 754.0 (M^++1)。

實例 3-50:

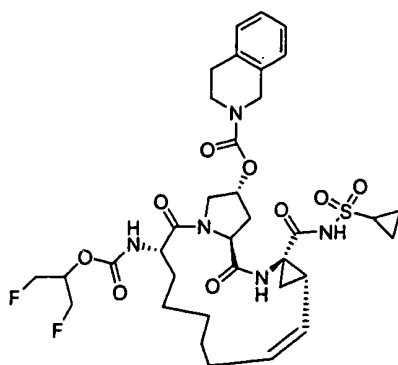
(269)



化合物 AR00320579

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸
4-環丙烷磺醯胺羰基-14-(2,2-二氟基-乙氧羰胺基)-
2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-
18-基酯(化合物 AR00320579)係根據實例 1-2、2-1 和
3-1 所述之步驟合成，除了實例 2-1 之步驟 2 中使用 2,2-
二氟基-乙醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。MS
m/e 736.0 (M^++1)。

實例 3-51：



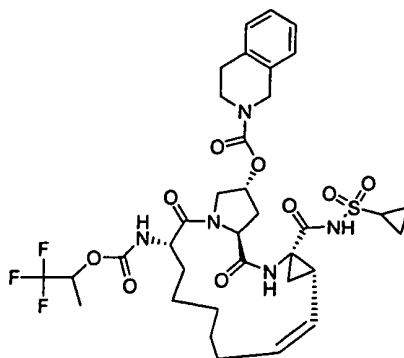
化合物 AR00320580

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸
4-環丙烷磺醯胺羰基-14-(2-氟基-1-氟甲基-乙氧羰胺基)

(270)

) -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320580)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 2-1 之步驟 2 使用 1,3-二氟基-丙-2-醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。MS m/e 750.1 (M^++1)。

實例 3-52：

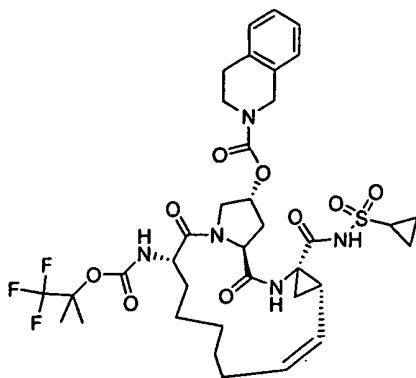


化合物 AR00320581

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(2,2,2-三氟基-1-甲基-乙氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320581)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 2-1 之步驟 2 中使用 1,1,1-三氟基-丙-2-醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。MS m/e 768.1 (M^++1)。

實例 3-53：

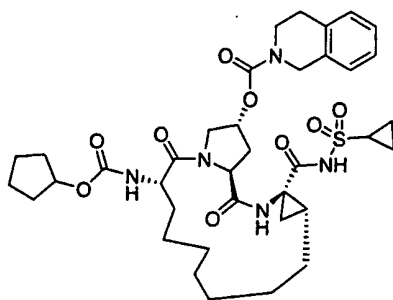
(271)



化合物 AR00320582

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-H-異喹啉-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(2,2,2-三氟基-1,1,1-二甲基-乙氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00320582)係根據實例 1-2、2-1 和 3-1 所述之步驟合成，除了實例 2-1 之步驟 2 中使用 1,1,1-三氟基-2-甲基-丙-2-醇取代環戊醇以形成氯甲酸酯試劑之外。MS m/e 782.1 ($M^+ + 1$)。

實例 3-54：



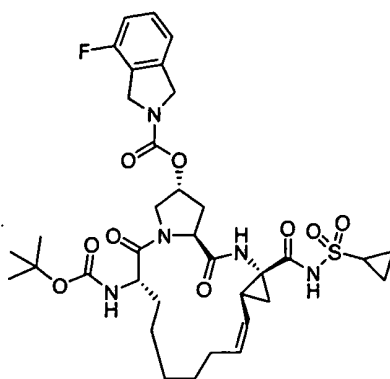
化合物 AR00324375

(1S,4R,6S,14S,18R) -3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-環戊氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-18-基酯(化合物

(272)

AR00324375) 係根據實例 1-22,2-1 和 3-1 所述之步驟合成。
 • MS m/e 740.5 ($M^+ + 1$)。

實例 3-55：



化合物 AR00334191

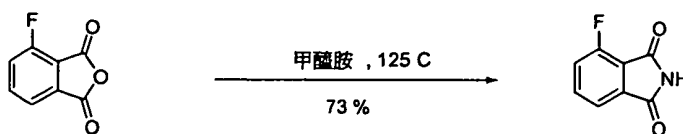
(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00334191) 係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在實例 1-2 之步驟 4 中使用 4-氟基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR (500 MHz, d_6 -acetone) δ 10.70 (br s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 5.70 (q, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.78-4.59 (m, 5H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 3H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.52-2.35 (m, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.75 (t, 1H), 1.61-1.14 (m, 17H), 1.04-0.95 (m, 2H); -APCI MS m/z 730.4 ($M-1$)。

(273)

實例 3-55a

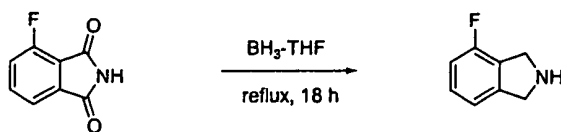
使用於實例 3-55 之 4-氟基-2,3-二氫基-1H-異吲哚係以下列二步驟製備：

步驟 1：



當起始物質以在甲醯胺中的 0.5M 且加熱到 125 °C 經 1 至 5 小時，視刻度而定，進行時，發生最好的結果。起始物質不溶解在甲醯胺直到溫度 > 60 °C。一旦藉由 LC/MS (apcineg) 監測反應完成，移除熱和加入反應體積三倍之水。然後，使反應加溫到室溫和攪拌直到黃色沈澱物已形成。過濾黃色固體的產物和以水洗滌，乾燥產生 70-77% 之間的產率。

步驟 2：



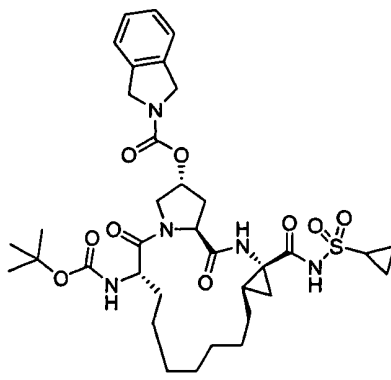
使用加入漏斗將 4 當量的 1M $\text{BH}_3\text{-THF}$ 逐滴加到在圓底燒瓶中的起始物質以形成金色溶液，其一旦加熱和攪拌顏色轉變成銅色。反應然後在回流下加熱 18 小時。

反應然後在冰水浴中冷卻到室溫 (rt) 和然後到 0 °C。逐滴加入 4 當量的 MeOH 且移走冰浴，如此停止之反應

(274)

可加溫到 rt。在此加溫過程中反應顏色變深。然後，在 rt 下逐滴加入 6N HCl 直到 pH 紙顯示反應為酸性和回流（63 °C）反應 1 小時。反應然後冷卻到 rt。在此時濃縮反應和以 Et₂O（2x）和 DCM（2x）洗滌。然後以 NaOH 粒使水層到 pH = 11。加入更多之水及水層以乙醚（4x）萃取。合併的萃取物經過 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮以產生淡黃褐色的油產物，其直接地使用。質量回收總是稍高於理論值，但物質使用像此之粗物質以在下一個步驟產生 > 80% 產率。

實例 3-56



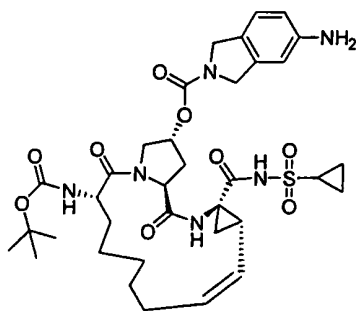
化合物 AR00333833

（1S,4R,6S,14S,18R）-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羧基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.04,6〕十九-18-基酯（化合物 AR00333833）係根據實例 1-2 和 3-1 所述之步驟合成，除了在類似實例 1-2 步驟中，在步驟 4 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚代替，及實例 1-2 的步驟 3 之閉環置換作用（metathesis）產物 10 在下一個偶合步驟之前根據文獻步驟（WO 0059929，第 76-77 頁）進一步在以 H₂/Rh-Al₂O₃ 還

(275)

原之外。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 11.11 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.16-7.29 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 5.25 (bs, 1H), 4.50-4.60 (bs, 4H), 4.40 (dd, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.68 (d, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.40-1.68 (m, 2H), 0.92-1.40 (m, 19H)。MS m/z 717.0 (M+1)。

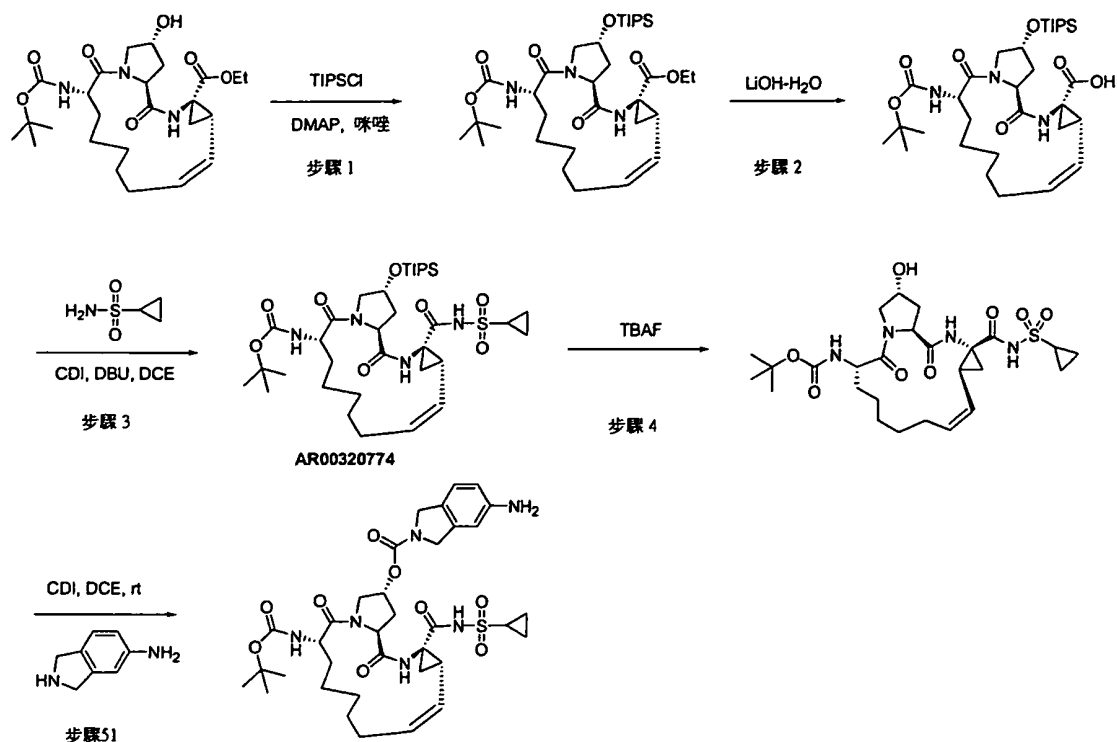
實例 3-57



化合物 AR00334286

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氨基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羧基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00334286) 係根據下列流程所示的步驟合成。

(276)



步驟 1. (1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-18-三異丙基甲矽烷氧基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸乙基酯之合成。咪唑 (827 毫克, 1.2 當量) 和尖端 SC1 (2.15 克, 1.1 當量) 加到游離羥基巨環中間物 (實例 1-2 的化合物 10, 5.0 克, 10.1 毫莫耳) 在 DriSolve DCM (30 毫升) 中的溶液。反應混合物在 RT 下攪拌 18 小時。TLC (5% MeOH-DCM) 顯示仍殘餘相當數量之 SM。將更多的咪唑 (410 毫克)、TIPSCl (1 克) 和 DMAP (121 毫克) 加至此反應混合物中。在攪拌過夜之後, 反應混合物顯示小量的 SM 留下。反應混合物以水 (2x25 毫升) 洗滌。合併的水層以 DCM (25 毫升) 回洗。將合併之有機層乾燥和濃縮以產生淡黃色的油。粗物質在沒有進一步的純化作用下使用於下一個步驟。

(277)

步驟 2. (1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-18-三異丙基甲矽烷氧基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-4-羧酸的合成。得自步驟 1 的酯 SM 首先溶解在 THF (20 毫升) 和 MeOH (20 毫升) 的混合物中。然後將在水 (10 毫升) 中的 LiOH-H₂O (2.1 克, 50 毫莫耳) 加到此混合物中和在 RT 下攪拌 12 小時。LCMS 顯示反應完成。反應混合物濃縮到幾乎乾燥。固體殘餘物然後溶解在 50 毫升水中, 以 2N HCl 酸化, 和以 EtOAc (2x50 毫升) 萃取。合併之有機層經過無水 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮。粗物質在沒有進一步的純化作用下使用於下一個步驟。

步驟 3. (1S,4R,6S,14S,18R) - (4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-18-三異丙基甲矽烷氧基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-14-基) -胺基甲酸三級-丁基酯之合成。得自上述步驟 2 的酸 SM 首先溶解在 25 毫升 DriSolve 1,2-二氯乙烷中。將 CDI (2.2 克, 13.8 毫莫耳) 以一整部分加到此溶液中和反應於 50°C 攪拌 3 小時。然後環丙基磺胺 (3.3 克, 27.5 毫莫耳), 接著 DBU (4.2 克, 27.5 毫莫耳) 加至反應, 和反應於 50°C 下攪拌 4 小時。LCMS 顯示反應完成。對於工最後處理, 反應混合物以水 (2x50 毫升) 洗滌及將有機層乾燥 (無水 Na₂SO₄) 和濃縮。粗物質在沒有進一步的純化作用下使用於下一個步驟。

步驟 4. (1S,4R,6S,14S,18R) - (4-環丙烷磺醯胺羰基

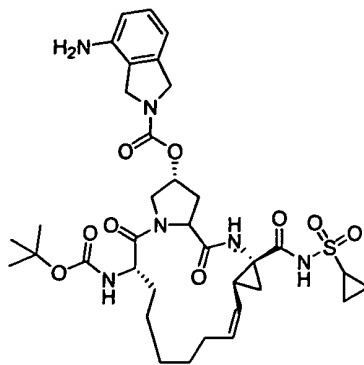
(278)

基-18-羥基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-14-基)-胺基甲酸三級-丁基酯之合成。得自上述步驟3的粗產物首先溶解在THF(40毫升)中。然後將TBAF(3.6克, 13.7毫莫耳, 1.5當量)加到此溶液和在RT攪拌下2小時。TLC顯示反應完成。然後將反應混合物濃縮到乾, 再溶解於EtOAc中和以水洗滌。將有機層乾燥(無水Na₂SO₄)和濃縮。對於純化作用, 粗產物溶解在DCM(50毫升)中和以3N NaOH溶液洗滌。水溶液層以2N HCl中和及以DCM(2x25毫升)萃取。將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)和濃縮以產生純白色的固體(2.4克, 46%)。MS m/z (APCI+) 469.1 (MH⁺-Boc)。

步驟5. (1S,4R,6S,14S,18R)-5-胺基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00334286)之合成。CDI(7毫克, 1.3當量)加至得自上述步驟4的產物(19毫克, 33微莫耳)的DCE溶液, 及反應在RT下攪拌過夜。LCMS指示反應完成。然後加入2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基胺(18毫克, 4當量)。在RT下4小時之後, LCMS顯示反應完成。反應混合物直接地載入矽凝膠上和以1到5%甲醇/DCM溶離。單離白色固體之純產物。MS m/z (APCI+) : 629.2 (MH⁺-Boc)。

實例 3-58

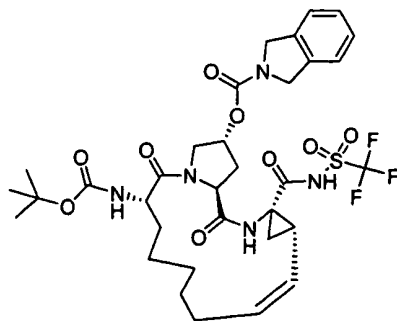
(279)



化合物 AR00334385

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-胺基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00334385) 係藉由如實例 3-57 所述之相似方法合成，在步驟 5 中以 2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基胺取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基胺。且，最後產物純化作用在逆相管柱色層分析法 (溶離劑 = 在水中的 5 到 100% 乙腈) 上進行，產生灰褐色泡沫固體之最後產物。MS m/z (APCI-) : 728.2 (M^+)。

實例 3-59：



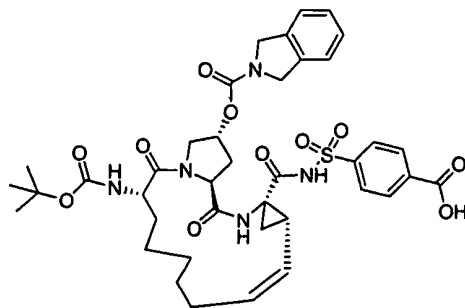
化合物 AR00340479

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-

(280)

三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-4-三氟甲烷磺醯胺羰基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯（化合物 AR00340479）係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用三氟基-甲烷磺酸取代環丙烷磺胺之外。¹H NMR (400 MHz, d⁶-Acetone): δ 7.98 (brs, 1H), 7.23-7.35 (m, 4H), 6.13 (brd, 1H), 5.70 (q, 1H), 5.44 (brs 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 5H), 4.49 (d, 1H), 4.16-4.18 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 2.57-2.59 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.21-1.59 (m, 8H), 1.21(s, 9H)。MS m/z (APCI-): 741.1 (M⁺)。

實例 3-60：

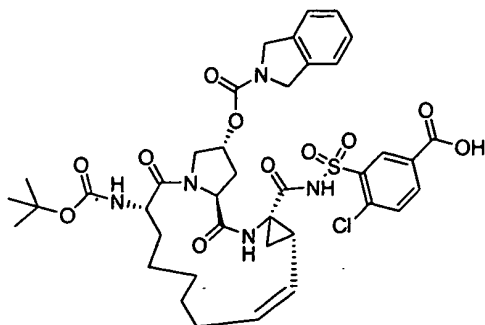


化合物 AR00365387

(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(4-羧基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯（化合物 AR00365387）係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 4-胺磺醯基-苯甲酸取代環丙烷磺胺之外。MS m/z (APCI-) : 792.3 (M-1)。

(281)

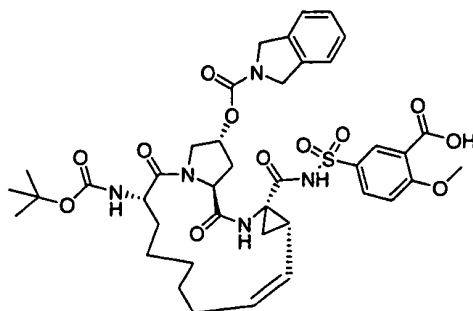
實例 3-61



化合物 AR00365388

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(5-羧基-2-氯基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00365388)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 4-氯基-3-胺磺醯基-苯甲酸取代環丙烷磺胺之外。MS m/z (APCI-) : 826.2 (M-2)。

實例 3-62



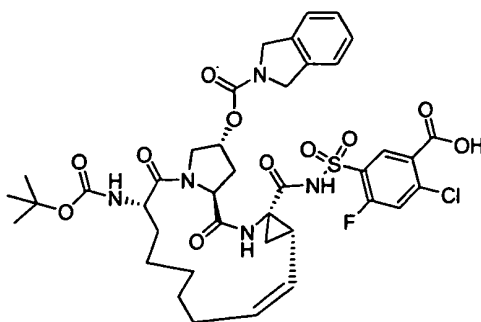
化合物 AR00365425

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(3-羧基-4-甲氧基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00365425)係根據實例 3-6 所述之步

(282)

驟合成，除了使用 2-甲氧基-5-胺磺醯基-苯甲酸取代環丙烷磺胺之外。MS m/z (APCI-) : 822.3 (M-1)。

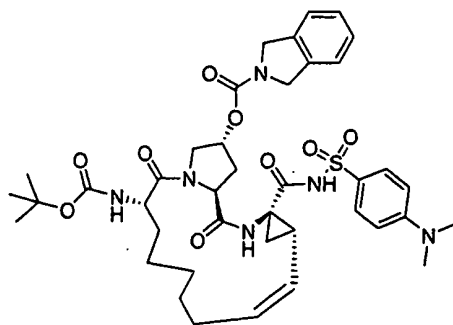
實例 3-63



化合物 AR00365426

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(5-羧基-4-氨基-2-氟基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00365426)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 2-氨基-4-氟基-5-胺磺醯基-苯甲酸取代環丙烷磺胺之外。MS m/z (APCI-) : 844.2 (M-2)。

實例 3-64

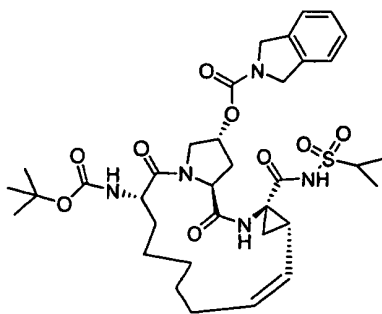


化合物 AR00365572

(283)

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(4-二甲胺基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00365572)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 4-二甲胺基-苯磺胺取代環丙烷磺胺之外。
MS m/z (APCI-) : 791.3 (M-1)。

實例 3-65

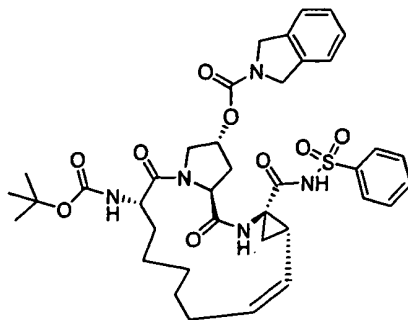


化合物 AR00333801

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-4-(丙烷-2-磺醯胺羰基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00333801)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了在步驟 4 中使用丙烷-2-磺酸醯胺取代環丙烷磺胺之外。
MS m/z (APCI-) : 714.4 (M-1)。

實例 3-66

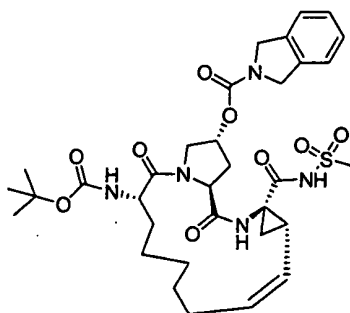
(284)



化合物 AR00333802

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-苯磺醯胺羧基-14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00333802) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用苯磺胺取代環丙烷磺胺之外。MS m/z (APCI-) : 748.3 (M-1)。

實例 3-67



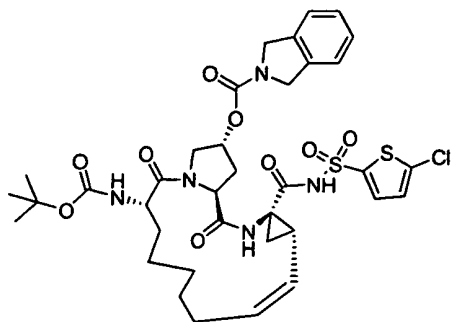
化合物 AR00333803

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-甲磺醯胺羧基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00333803) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用甲磺胺取代環丙烷磺胺之外。MS m/z (APCI-) : 686.4
- 289 -

(285)

(M-1) 。

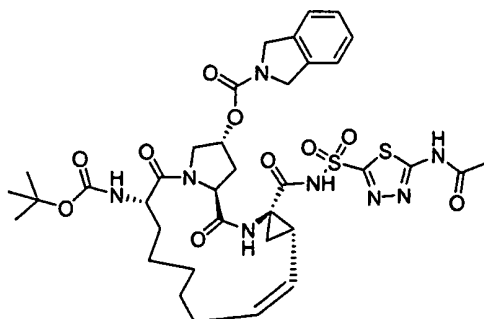
實例 3-68



化合物 AR00334188

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(5-氯基-噻吩-2-磺醯胺羰基) -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00334188) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 5-氯基-噻吩-2-磺酸醯胺取代環丙烷磺胺之外。MS m/z (APCI-) : 788.3 (M-2) 。

實例 3-69



化合物 AR00334247

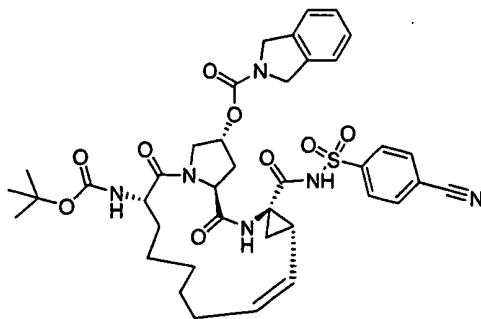
(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-

(286)

(5-乙醯胺基-[1,3,4] 噻二唑-2-磺醯胺羰基)-14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00334247)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 N-(5-胺磺醯基-[1,3,4] 噻二唑-2-基)-乙醯胺取代環丙烷磺胺之外。

¹H NMR (400 MHz, d⁶-Acetone): δ 7.24-7.31 (m, 4H), 5.96 (brd, 1H), 5.42 (brs 1H), 5.28 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.68 (m, 6H), 4.49 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 5H), 1.70-2.19 (m, 8H), 1.19-1.48 (m, 4H), 1.30 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 813.3 (M-1)。

實例 3-70



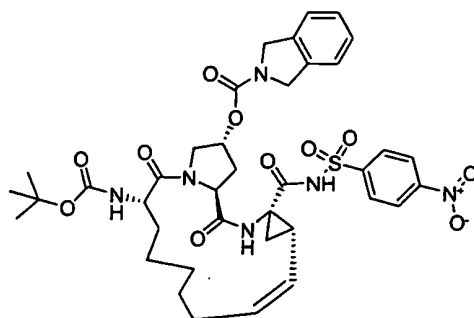
化合物 AR00334248

(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(4-氰基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00334248)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 4-氰基-苯磺胺取代環丙烷磺胺之外。¹H NMR (400 MHz, d⁶-Acetone): δ 11.32 (brs, 1H), 8.36 (brs, 1H), 8.04-8.15 (m, 4H), 7.22-7.35 (m, 4H), 6.12 (brd, 1H), 5.47

(287)

(brs 1H), 5.28 (q, 1H), 4.60-4.72 (m, 5H), 4.48-4.54 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 2.37-2.52 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.20-1.55 (m, 8H), 1.20 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 773.3 (MA)。

實例 3-71

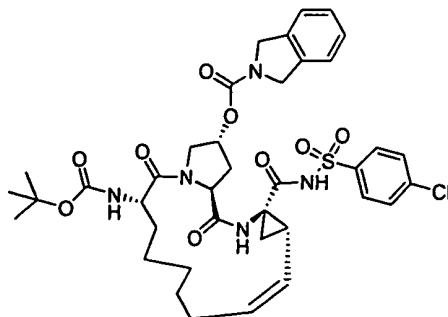


化合物 AR00334249

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(4-硝基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[4.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00334249)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 4-硝基-苯磺胺取代環丙烷磺胺之外。¹H NMR (400 MHz, d⁶-Acetone): δ 11.39 (brs, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.35 (brs, 1H), 8.23 (d, 2H), 7.23-7.36 (m, 4H), 6.11 (brd, 1H), 5.47 (brs 1H), 5.23 (q, 1H), 4.59-4.72 (m, 5H), 4.49-4.54 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.20-1.56 (m, 8H), 1.20 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 793.3 (M-1)。

實例 3-72

(288)

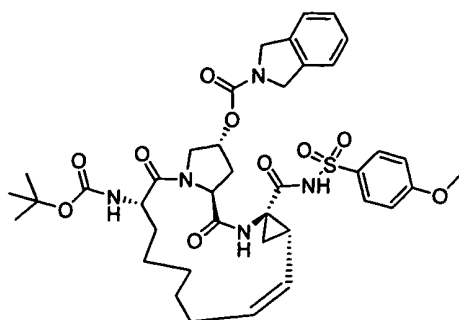


化合物 AR00334250

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(4-氨基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00334250)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 4-氨基-苯磺胺取代環丙烷磺胺之外。¹H NMR (400 MHz, d⁶-Acetone) δ 11.16 (brs, 1H), 8.34 (brs, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.22-7.36 (m, 4H), 6.13 (brd, 1H), 5.46 (brs 1H), 5.27 (q, 1H), 4.59-4.71 (m, 5H), 4.48-4.54 (m, 2H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.87-3.89 (m, 1H), 2.35-2.52 (m, 4H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.20-1.53 (m, 8H), 1.20 (s 9H)。MS m/z (APCI-): 782.3 (M-2)。

實例 3-73

(289)

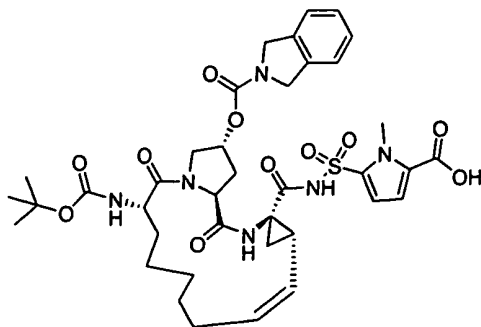


化合物 AR00334341

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(4-甲氧基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00334341) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 4-甲氧基-苯磺胺取代環丙烷磺胺之外。¹H NMR (400 MHz, d⁶-Acetone): δ 8.26 (brs, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.08 (brd, 1H), 5.43 (brs 1H), 5.25 (q, 1H), 4.55-4.67 (m, 5H), 4.48 (q, 2H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.87 (m, 1H), 2.29-2.47 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 1H), 1.37-1.47 (m, 4H), 1.20-1.32 (m, 5H), 1.17 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 779.1 (M-1)。

實例 3-74

(290)

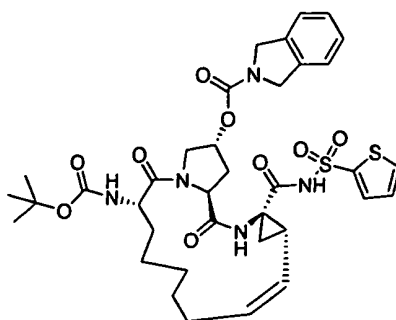


化合物 AR00364266

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(5-羧基-1-甲基-1H-吡咯-2-磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00364266)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 1-甲基-5-胺磺醯基-1H-吡咯-2-羧酸取代環丙烷磺胺之外。¹H NMR (400 MHz, d⁶-Acetone): δ 10.84 (brs, 1H), 8.27 (brs, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 6.10 (brd, 1H), 5.50 (br, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.36 (q, 1H), 4.59-4.71 (m, 6H), 4.48 (d, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85-3.89 (m, 1H), 2.35-2.59 (m, 4H), 1.71-1.90 (m, 2H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.20-1.51 (m, 8H), 1.20 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 795.4 (M-1)。

實例 3-75

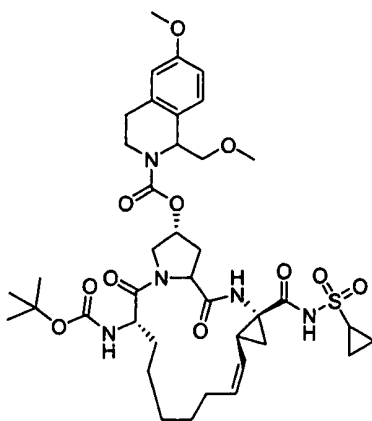
(291)



化合物 AR00365427

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-4-(噻吩-2-磺醯胺羰基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00365427)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用噻吩-2-磺酸醯胺取代環丙烷磺胺之外。MS m/z (APCI-) : 754.4 (M-1)。

實例 3-76



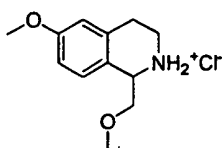
化合物 AR00334339

(1S,4R,6S,14S,18R) -6-甲氧基-1-甲氧基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]

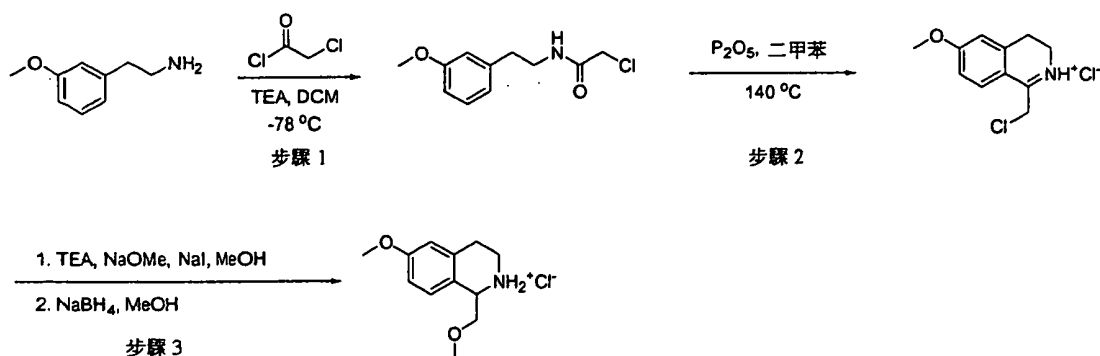
(292)

十九-7-烯-18-基酯（化合物 AR00334339）係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 6-甲氧基-1-甲氧基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉（合成見實例 3-76a）取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS m/z (APCI-) : 800.5 (M-1)。

實例 3-76a



6-甲氧基-1-甲氧基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉鎨氯化物之合成描述在下列流程中：



步驟 1：2-氨基-N-〔2-（3-甲氧基-苯基）-乙基〕-乙醯胺的合成。胺、2-（3-甲氧基-苯基）-乙基胺，溶解成 DCM 中在 0.6M 溶液，接著加入 TEA（2 當量）。然後在 IPA/乾冰浴中冷卻混合物。當反應溫度到達 -60℃ 時，以保持溫度在 -60℃ 以下逐滴加入氯乙醯氯在 DCM 中的溶液（2.6M）。在加入完成之後，反應於 -60℃ 下攪拌 1 小時。然後使反應加溫到 -20℃ 和經過 GF 濾紙過濾以除去一些 TEA-HCl 鹽。濾液加溫到 rt 和轉移到分離漏斗，在其中

(293)

以 1N HCl (2x) 和鹽水洗滌。有機層經過 MgSO_4 乾燥和濃縮以產生深紫色的固體。此粗產物在沒有進一步的純化作用下直接使用於下一個步驟。

步驟 2：1-氯甲基-6-甲氧基-3,4-二氫基-異喹啉鎘氯化物的合成。二個當量之 P_2O_5 (12.9 克) 在二甲苯 (180 毫升) 中煮沸成 0.25M 溶液。得自步驟 1 的粗產物首先也在二甲苯 (45 毫升) 煮沸以製造 0.5M 溶液，及其然後經由加入漏斗逐滴加到 P_2O_5 溶液。攪拌混合物且在回流下加熱 1 小時。反應然後冷卻到 RT，及在此時傾析二甲苯。燒瓶然後放置在冰浴中和攪拌同時小心地加入冰、水、EtOAc 和最後 4M NaOH 直到 $\text{pH} > 12$ 。反應保持 $< 25^\circ\text{C}$ 直到達 $\text{pH} = 12$ 。反應然後以 EtOAc (3x) 萃取。合併之有機萃取物經過 MgSO_4 乾燥和濃縮以產生深色溶液。此在冰浴中冷卻同時加入 400 毫升的冷 Et_2O 接著 100 毫升的冷 HCl/ Et_2O 。

沈澱形成和過濾掉，以 Et_2O 洗滌。固體立刻放置在高真空中 2 小時以產生有色泡沫固體之

標的產物。此粗產物在沒有進一步的純化作用下直接使用於下一個步驟。

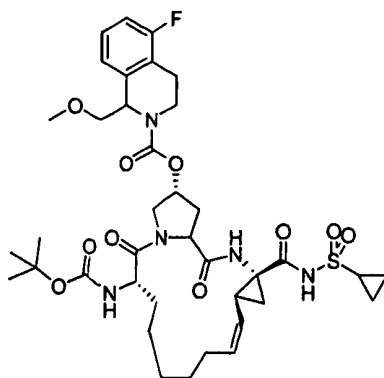
步驟 3：6-甲氧基-1-甲氧甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉鎘氯化物的合成。得自上述步驟 2 的粗產物於 0°C 下以一整部分加到在 MeOH 中之 TEA (5 當量) 和 NaI (0.1 當量)。然後，加入 2.2 當量之 NaOMe 且均勻反應變得混濁。反應然後於 0°C 下攪拌 1 小時。LC/MS 顯示亞胺完全地

(294)

游離鹼化 (freebased) 。

反應然後在冰浴中再次冷卻到 0℃ 和小心加入 NaBH₄ (1.5 當量) 。然後再次使反應加溫到 RT 和攪拌 2 小時。反應當以 LC/MS 監測到達完成之後，將其濃縮，以 1N NaOH 處理且以 EtOAc 萃取。有機層經過 MgSO₄ 乾燥和濃縮。所得殘餘物溶解在 MeOH 中且在冰浴中冷卻。HCl 氣體吹經其中 10 分鐘。濃縮反應混合物和再溶解於 MeOH 中。在濃縮第二次之後反應放置在高真空中過夜。粗物質然後與 EtOAc (3x) 一起研磨以產生粗產物，其一旦靜置在高真空中過夜呈略帶褐色泡沫固體。此粗產物在沒有進一步的純化作用下直接使用於下一個步驟。MS m/z (POESI) : 208.1 (MH⁺) 。

實例 3-77



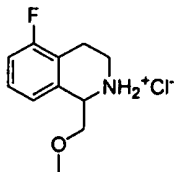
化合物 AR00365193

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氟基-1-甲氧基甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00365193) 係根據實例 3-76

(295)

所述之步驟合成，除了使用 5-氟基-1-甲氧基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉鎘氯化物（合成參見實例 3-77a）取代 6-甲氧基-1-甲氧基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉鎘氯化物之外。
 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.99-8.91 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 6.99-6.90 (m, 1H), 5.68 (q, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.35-5.21 (m, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.60-4.31 (m, 3H), 4.30-4.05 (m, 3H), 3.96-3.81 (m, 1H), 3.80-3.56 (m, 3H), 3.35 (d, 3H), 2.98-2.30 (m, 9H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.64-0.95 (m, 16H); MS (APCI-) m/z 788.3 (M-1)。

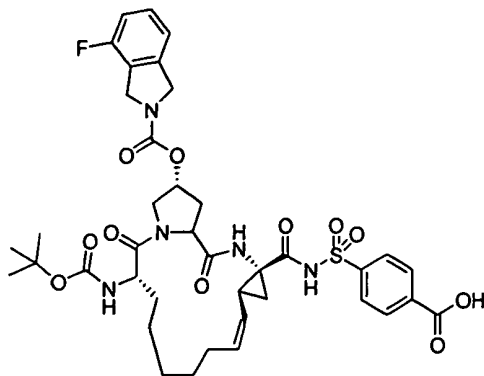
實例 3-77a



5-氟基-1-甲氧基甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉鎘氯化物之合成係如實例 3-76a 所述之相似方法中進行，除了在步驟 1 中，使用 2-（2-氟基-苯基）-乙胺取代 2-（3-甲氧基-苯基）-乙胺之外。

實例 3-78

(296)

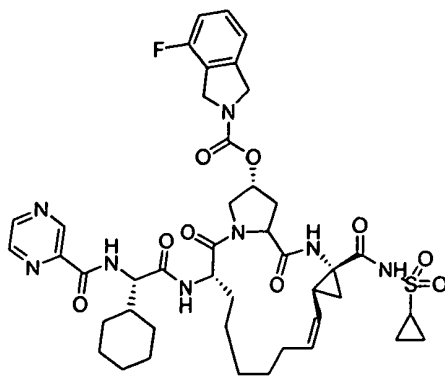


化合物 AR00365438

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸
 14-三級-丁氧羰胺基-4-(4-羧基-苯磺醯胺羰基)-2,15-二
 酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化
 合物 AR00365438) 係根據實例 3-55 所述之步驟合成，
 除了使用 4-胺磺醯基-苯甲酸取代環丙烷磺胺之外。¹H-
 NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.92 (d, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H),
 8.15 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.36-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, 1H),
 7.05-6.95 (m, 2H), 5.42 (br s, 1H), 5.26 (q, 1H), 4.82-4.50
 (m, 8H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H),
 2.60-2.39 (m, 4H), 2.26 (p, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.81-
 1.05 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 810.2 (M-1)。

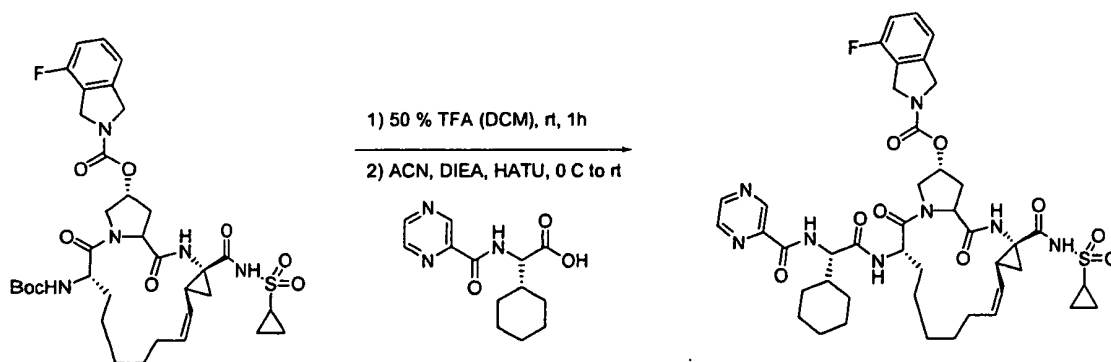
實例 3-79

(297)



化合物 AR00340303

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14- { 2-環己基-2- [(吡啶-2-羰基)-胺基] -乙醯胺基 } -4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00340303) 之合成。



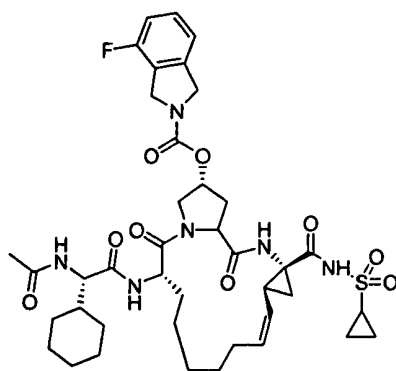
起始物質 (AR00334191, 實例 3-55, 10 毫克, 13.7 微莫耳) 溶解在 1 毫升的 50% TFA (DCM) 中和在 RT 下攪拌 1 小時。反應混合物然後濃縮到乾, 溶解在乙腈中和再次濃縮。重複上述處理一次以上以除去任何的過量 TFA。所得固體殘餘物然後溶解在 DCE (137 微升) 中, 在冰浴中冷卻到 0°C, 接著加入胺基酸, 環己基- [(吡啶-2-羰基)-胺基] -乙酸 (1.05 當量)、HATU (10 毫克) 和 DIEA (4 滴)。混合物慢慢地加溫到 RT 和攪拌過夜。對

(298)

於最後處理，反應混合物直接地載入 C-18 管柱和以逆相管柱色層分析法純化，產生一種白色固體的目標化合物。

。MS (APCI-) : m/z 876.1 (M-1) 。

實例 3-80

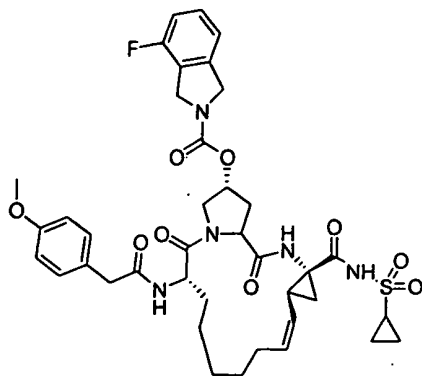


化合物 AR00340122

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-(2-乙醯胺基-2-環己基-乙醯胺基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00340122) 係根據實例 3-79 所述之步驟合成，除了使用乙醯胺基環己基-乙酸取代環己基-[(吡咩-2-羰基)-胺基]-乙酸之外。MS (APCI-) : m/z 811.3 (M-1) 。

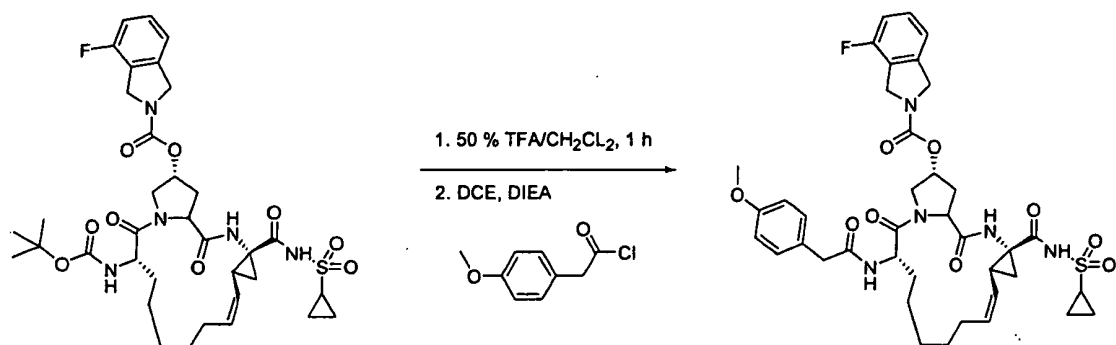
實例 3-81

(299)



化合物 AR00340156

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-14-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺基]-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00340156) 之合成。

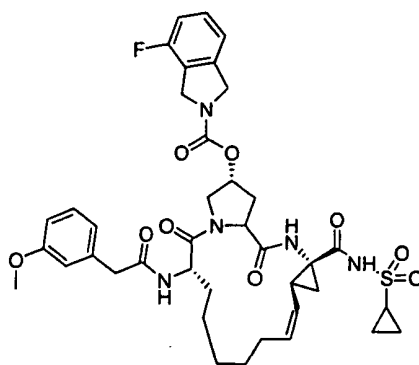


起始物質 (AR00334191, 實例 3-55, 10 毫克, 13.7 微莫耳) 溶解在 1 毫升的 50% TFA (DCM) 中和在 RT 下攪拌 1 小時。反應混合物然後濃縮到乾, 溶解在乙腈中和再次濃縮。重複上述處理一次以上以除去任何的過量 TFA。所得固體殘餘物然後溶解在 DCE (137 微升) 中, 接著加入醯基氯, (4-甲氧基-苯基) 乙醯氯 (2 滴) 和 DIEA (4 滴)。混合物在 RT 下攪拌過夜。在完成之後, 反應直接地載入 C-18 管柱和以逆相相管柱色層分析法純化。

(300)

化合物進一步在正相矽凝膠色層分析法（溶離劑＝具有1%甲酸的40% EtOAc/己烷）上純化以產生白色固體的目標化合物。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (p, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.65 (dd, 2H), 5.68 (q, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.78-4.46 (m, 7H), 4.43-4.24 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.68 (d, 3H), 3.21 (d, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 5H), 2.06-0.80 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 778.3 (M-1)。

實例 3-82



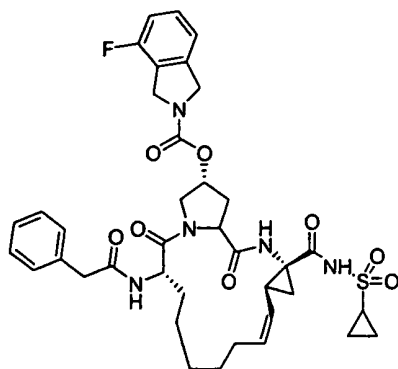
化合物 AR00340178

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-14-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙醯胺基]-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯（化合物 AR00340178）係根據實例 3-81 所述之步驟合成，除了使用（3-甲氧基-苯基）-乙醯基氯取代（4-甲氧基-苯基）-乙醯基氯之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.32 (p, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.76-6.58 (m, 2H), 5.68 (q, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.09

(301)

(t, 1H), 4.76-4.46 (m, 7H), 4.43-4.26 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.69 (d, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 5H), 2.06-0.80 (m, 15H); MS (APCI-) m/z 778.3 (M-1)。

實例 3-83

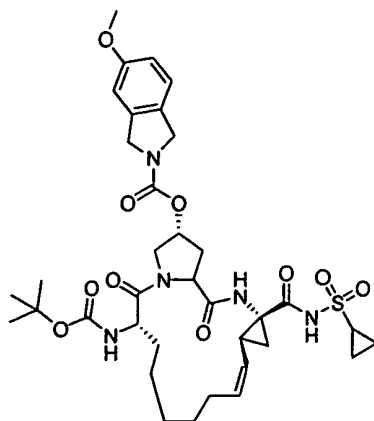


化合物 AR00340188

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-苯基乙醯胺基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00340188) 係根據實例 3-81 所述之步驟合成，除了使用苯基-乙醯基氮取代 (4-甲氧基-苯基)-乙醯基氮之外。
MS (APCI-) m/z 748.4 (M-1)。

實例 3-84

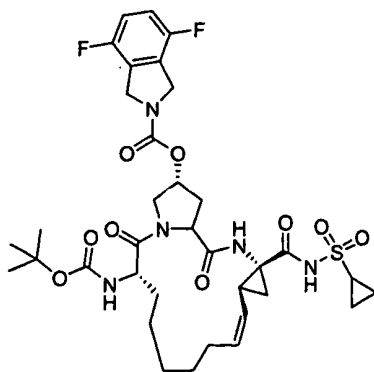
(302)



化合物 AR00334314

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-甲氧基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00334314) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 5-甲氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚（藉由 JOC, 第 53 冊, 第 22 號, 1988, 第 5381-5383 頁中所述之相似方法製備）取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS m/z (APCI-) : 742.3 (M-1)。

實例 3-85



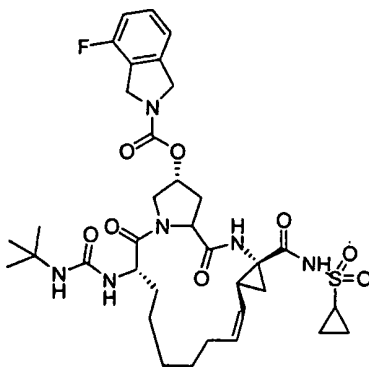
化合物 AR00334399

(1S, 4R, 6S, 18R) -4,7-二氟基-1,3-二氫基-異吲哚-

(303)

2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00334399) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 4,7-二氟基-2,3-二氫基-1H-異吲哚 (藉由 JOC, 第 53 冊, 第 22 號, 1988, 第 5381-5383 頁中所述之相似方法製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H), 6.99-6.85 (m, 2H), 5.69 (q, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.83-4.57 (m, 6H), 4.51 (d, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.55-2.28 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.65-1.22 (m, 10H), 1.18-0.96 (m, 10H), MS m/z (APCI-): 746.1 (M-1)。

實例 3-86



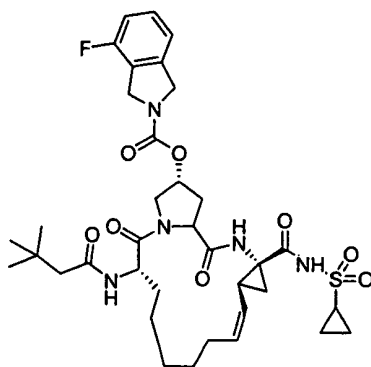
化合物 AR00338066

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-(3-三級-丁基-脲基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00338066) 係根據實例 3-36 所述之步驟合

(304)

成，除了使用 4-氟基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.38-7.28 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (p, 1H), 5.69 (q, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.83-4.66 (m, 4H), 4.59 (q, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.37-4.17 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.72 (t, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.68-2.29 (m, 5H), 2.09-1.22 (m, 11H), 1.12-0.95 (m, 12H); MS (APCI-): m/z 729.3 (M-1)。

實例 3-87

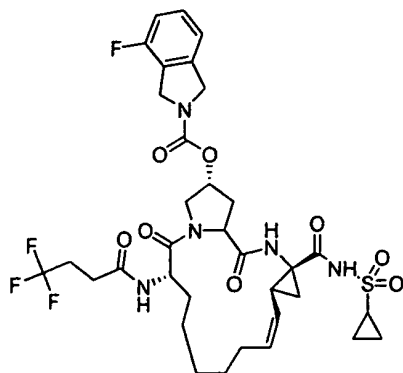


化合物 AR00338070

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羧基-14-(3,3-二甲基-丁醯胺基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR0033 8070)係根據實例 3-81 所述之步驟合成，除了使用 3,3-二甲基-丁醯基氯取代(4-甲氧基-苯基)-乙醯基氯之外。MS (APCI-) m/z 728.3 (M-1)。

(305)

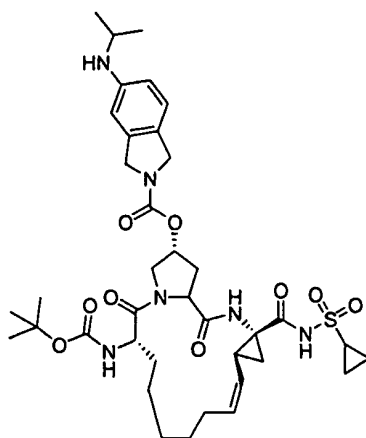
實例 3-88



化合物 AR00338071

(1S,4R,6S,14S,18R) -4-氟基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(4,4,4-三氟基-丁醯胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00338071)係根據實例 3-81 所述之步驟合成，除了使用 4,4,4-三氟基-丁醯基氯取代(4-甲氧基-苯基)-乙醯基氯之外。MS (APCI-) m/z 754.3 (M-1)。

實例 3-89



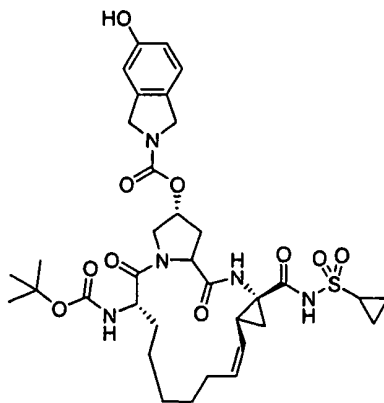
化合物 AR00341649

(306)

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-異丙胺基-1,3-二氫基-異吡啶-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00341649) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 (2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基)-異丙基-胺 (藉由 Org. Letters, 2003, 第 5 冊, 第 6 號, 793-796 中所述之相似方法製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吡啶之外。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.94 (br d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 5.69 (q, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.82-4.66 (m, 3H), 4.60 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 3H), 1.88-1.69 (m, 3H), 1.61 (t, 1H), 1.58-0.94 (m, 25H); MS (APCI-): m/z 770.1 (M-1)。

實例 3-90

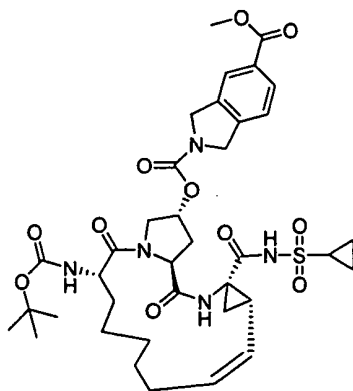


化合物 AR00364936

(307)

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-羥基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00364936) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-醇 (藉由 JOC, 第 53 冊, 第 22 號, 1988, 第 5381-5383 頁中所述之相似方法製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS m/z (APCI-) : 728.2 (M-1)。

實例 3-91



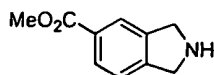
化合物 AR00365083

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2,5-二羧酸 2-(14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0.6〕十九-7-烯-18-基) 酯 5-甲酯 (化合物 AR00365083) 係根據實例 3-57 所述之步驟合成，除了在步驟 5 中使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-羧酸甲酯 (如實例 3-91a 中所示製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基胺代替。MS m/z (APCI+) : 672.2 (MH⁺-Boc

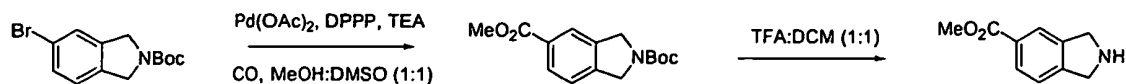
(308)

)。

實例 3-91a



2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-羧酸甲酯係根據下列流程合成：



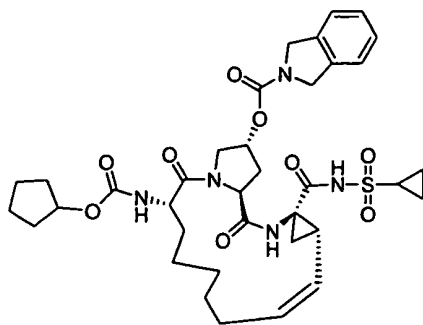
5-溴基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸三級-丁基酯 (200 毫克, 0.67 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30 毫克, 0.2 當量)、DPPP (55 毫克, 0.2 當量)、TEA (0.93 毫升, 10 當量) 和 MeOH:DMSO (1:1, 4 毫升) 的混合物在 CO (球形瓶) 下於 80°C 攪拌 16 小時。LC-MS 和 TLC (20% EtOAc-己烷) 顯示反應完成。濃縮反應混合物以除去 MeOH 且以 EtOAc (10 毫升) 稀釋, 和以水 (2x25 毫升) 洗滌。乾燥有機層 (Na_2SO_4), 濃縮和藉由矽凝膠管柱色層分析法純化 (溶離劑 = 20% EtOAc-己烷), 產生純 1,3-二氫基-異吲哚-2,5-二羧酸 2-三級-丁基酯 5-甲酯 (150 毫克, 81%)。MS (APCI+) : m/z 178.1 ($\text{MH}^+ - \text{Boc}$)。

上述產物藉由在 0°C -RT 下以 50% TFA-DCM 處理 1 小時除去保護基。反應混合物濃縮至乾燥, 再溶解於 DCM 中, 和以飽和 NaHCO_3 溶液中和。分開有機層, 乾燥和濃縮以產生游離鹼之目標化合物, 其直接地在下一個偶合步

(309)

驟中而沒有進一步的純化作用。

實例 3-92



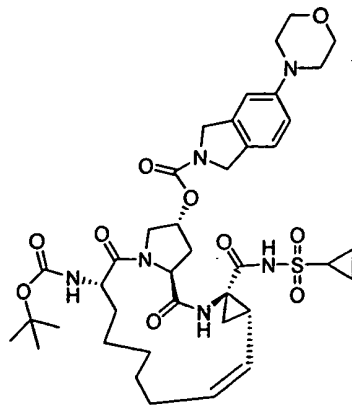
化合物 AR00333831

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-環戊氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00333831)係根據實例 3-5 所述之步驟合成，除了使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.36-7.22 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.74-5.60 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.20-5.03 (m, 1H), 4.80-4.54 (m, 6H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.70-2.31 (m, 4H), 1.92-0.98 (m, 24H)。MS m/z (APCI-): 724.4 (M-1)。

實例 3-93

(310)

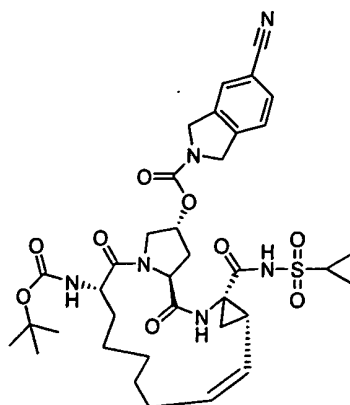


化 合 物 AR00340494

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-嗎福啉-4-基-1,3-二氫基-異
 吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羧基-
 2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-
 18-基酯(化合物 AR00340494)係根據實例 3-6 所述之步
 驟合成，除了使用 5-嗎福啉-4-基-2,3-二氫基-1H-異吲哚
 (藉由 J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157 中所述之相似
 方法製備)取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 7.80-7.22 (m, 1H), 7.22-7.15 (m,
 1H), 7.00-6.81 (m, 2H), 5.45-(m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.62-
 4.50 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 2H), 3.98 (m,
 1H), 3.76 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.40-
 1.45 (m, 3H), 1.40-1.21 (m, 10H), 0.98-0.61 (m, 4H)。MS
 m/z (APCI+): 699.2 (MH⁺+Boc)。

實 例 3-94

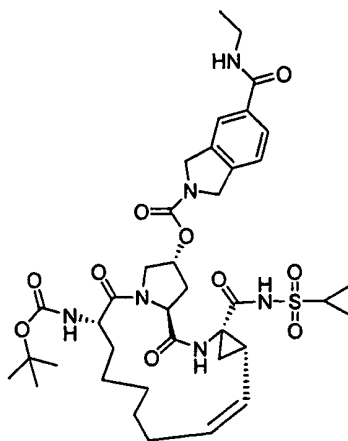
(311)



化合物 AR00365082

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氰基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00365082) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-甲腈 (藉由 J. Org. Chem. 1998, 63, 8224-8228 中所述之相似方法製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS m/z (APCI+) : 639.1 (MH^+ -Boc)。

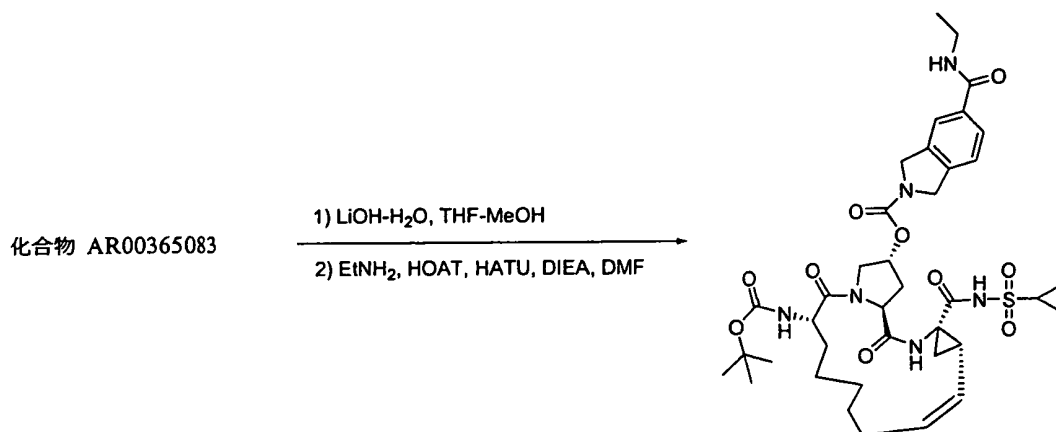
實例 3-95



化合物 AR00365252

(312)

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-乙基胺甲醯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸-14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00365252) 係根據下列流程所述之步驟合成：



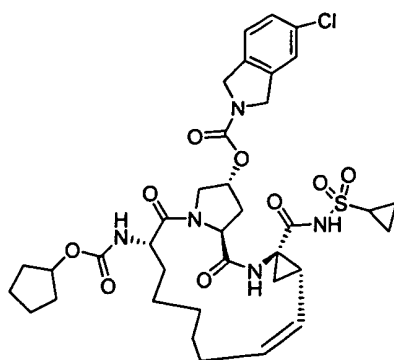
化合物 AR00365083 (70 毫克, 91 微莫耳), 其之合成先前描述在此文件中, 溶解在 THF : MeOH (2 : 1, 3 毫升) 混合物中, 接著加入 1 毫升 LiOH-H₂O 的水溶液。反應在 rt 下攪拌 1 小時。LC-MS 指示完成水解, 反應繼續另 30 分鐘, 在其濃縮之前, 以 0.1N HCl 中和且以 5 毫升的 EtOAc 萃取。乾燥 (Na₂SO₄) 有機層, 濃縮和以矽凝膠管柱色層分析法純化 (溶離劑 = 5-7% MeOH-DCM) 以產生白色固體的水解產物。MS (APCI+) : m/z 658.1 (MH⁺-Boc)。

得自上述步驟之產物 (23 毫克, 30 毫莫耳) 首先溶解在 DMF (2 毫升) 中, 接著加入乙胺 (3 當量)、HOAT (3 當量) 和 HATU (3 當量), 和最後逐滴加入 DIEA (6 當量)。反應混合物在 RT 下攪拌過夜。LC-MS 顯示反

(313)

應完成。反應混合物以 EtOAc (5 毫升) 稀釋和以水 (2x10 毫升) 洗滌。將有機層乾燥，濃縮和粗產物以製備級 TLC 純化。MS (APCI+) : 685.2 (MH⁺-Boc)。

實例 3-96

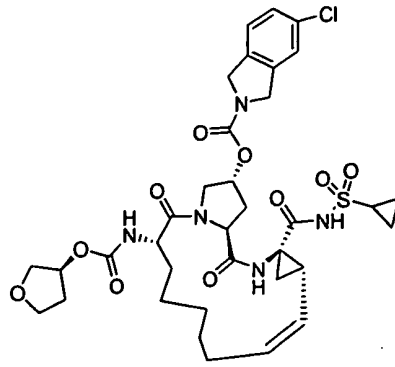


化合物 AR00334218

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-環戊氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00334218) 係根據實例 3-5 所述之步驟合成，除了使用 5-氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.55 (bs, 1H), 7.19-7.33 (m, 3H), 5.63-5.73 (m, 2H), 5.27-5.34 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.52-4.72 (m, 5H), 4.48 (t, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.24-2.44 (m, 3H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.13-1.57 (m, 18H), 0.91-1.09 (m, 4H)。MS m/z 759.9 (M+1)。

實例 3-97

(314)

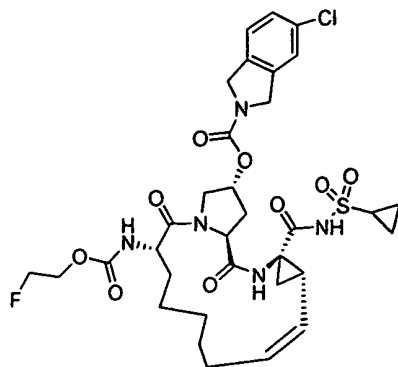


化合物 AR00334220

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氨基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-14-(四氫基-呋喃-3-基氧羰胺基)-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00334220)係根據實例 3-16 所述之步驟合成，除了使用 5-氨基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。¹H NMR(400 MHz, CD₃CN) δ 7.57 (bs, 1H), 7.20-7.34 (m, 3H), 5.87-5.93 (m, 1H), 5.65 (q, 1H), 5.31 (bs, 1H), 5.23-5.29 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.44-4.71 (m, 5H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.70-3.87 (m, 4H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.13-1.56 (m, 8H), 0.90-1.10 (m, 4H)。MS m/z 762.0 (M+1)。

實例 3-98

(315)

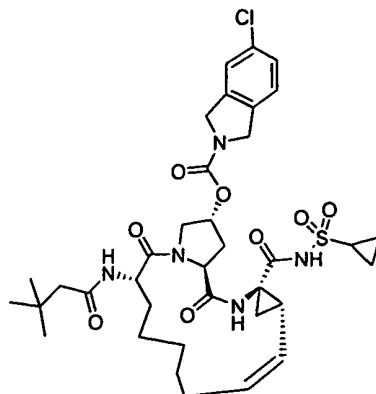


化合物 AR00334222

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-14-(2-氟基-乙氧羰胺基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00334222)係根據實例 3-28 所述之步驟合成，除了使用 5-氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.53 (bs, 1H), 7.20-7.33 (m, 3H), 5.93 (d, 1H), 5.67 (q, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.93-5.05 (m, 1H), 4.52-4.72 (m, 5H), 4.47 (t, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.25-4.36 (m, 2H), 4.12-4.25 (m, 2H), 3.65-3.96 (m, 2H), 2.76-2.89 (m, 2H), 2.54 (bs, 1H), 2.22-2.44 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.13-1.60 (m, 10H), 0.91-1.13 (m, 4H)。MS m/z 737.9 (M+1)。

實例 3-99

(316)

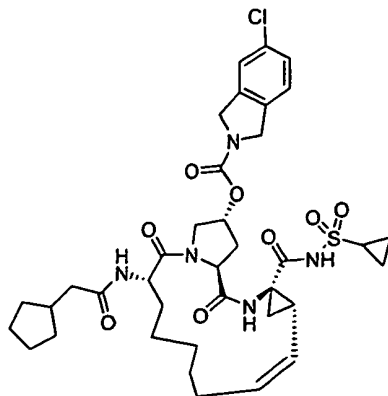


化合物 AR00334225

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 4-環丙烷磺醯胺羰基-14-(3,3-二甲基-丁醯胺基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00334225) 係根據實例 3-81 所述之步驟合成，除了使用 3,3-二甲基-丁醯基氮取代 (4-甲氧基-苯基)-乙醯基氮，及使用 5-氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 4-氟基-2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.60 (bs, 1H), 7.15-7.33 (m, 3H), 6.54-6.65 (m, 1H), 5.63-5.73 (m, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.93-5.02 (m, 1H), 4.53-4.65 (m, 3H), 4.39-4.48 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.54 (bs, 1H), 2.23-2.44 (m, 3H), 1.68-1.91 (m, 4H), 1.12-1.54 (m, 11H), 0.91-1.11 (m, 4H), 0.76-0.90 (m, 9H)。MS m/z 746.2 (M+1)。

實例 3-100

(317)

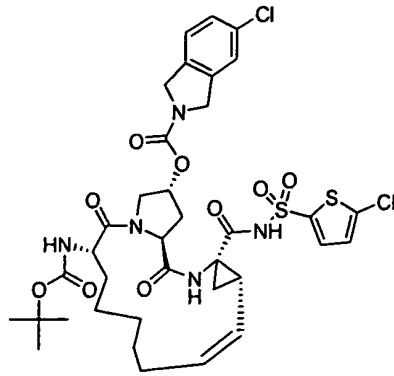


化合物 AR00334226

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-(2-環戊基-乙醯胺基)-4-環丙烷磺醯胺羧基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00334226)係根據實例 3-81 所述之步驟合成，除了使用環戊基-乙醯基氯取代(4-甲氧基-苯基)-乙醯基氯，及使用 5-氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 4-氟基-2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.85 (bs, 1H), 6.95-7.30 (m, 3H), 5.87-6.02 (m, 1H), 5.63-5.79 (m, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 4.93-5.08 (m, 1H), 4.52-4.85 (m, 5H), 4.31-4.52 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.14 (q, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.37-2.63 (m, 3H), 2.14-2.29 (m, 1H), 1.73-2.12 (m, 6H), 1.16-1.74 (m, 13H), 0.96-1.16 (m, 4H), 0.68-0.96 (m, 9H)。MS m/z 758.2 (M+1)。

實例 3-101

(318)

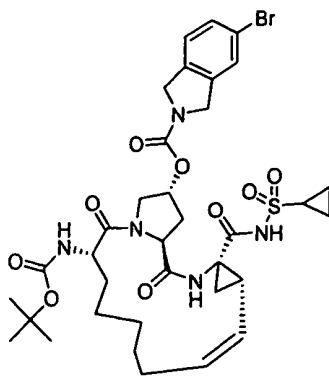


化合物 AR00340173

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-氯基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-(5-氯基-噻吩-2-磺醯胺羰基)-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00340173)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 5-氯基-噻吩-2-磺酸醯胺取代環丙烷磺胺，及使用 5-氯基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 8.07 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.16-7.32 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 5.86 (bs, 1H), 5.27-5.39 (m, 2H), 4.81-4.92 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 2H), 4.51-4.58 (m, 2H), 4.44 (t, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 2.47 (bs, 1H), 2.16-2.41 (m, 3H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.07-1.47 (m, 17H)。MS m/z 724.1 (M+1-Boc)。

實例 3-102

(319)

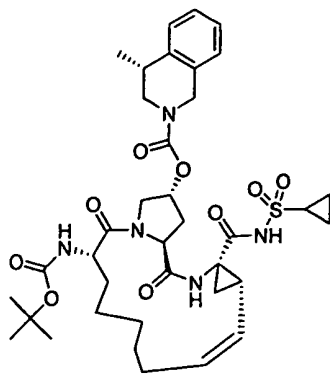


化合物 AR00340526

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-溴基-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00340526)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 5-溴基-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.31 (bs, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 6.99-7.32 (m, 3H), 5.70 (q, 1H), 5.42-5.49 (m, 1H), 5.06-5.13 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.52-4.78 (m, 5H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.40-2.64 (m, 3H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.68-1.97 (m, 4H), 1.17-1.67 (m, 16H), 1.01-1.17 (m, 3H), 0.80-0.98 (m, 2H)。MS m/z 694.0 (M+1-Boc)。

實例 3-103

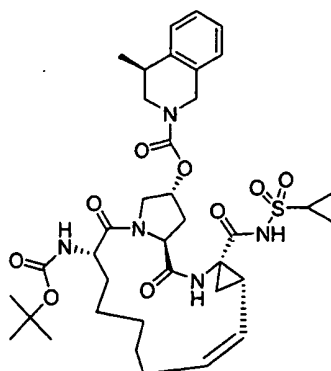
(320)



化合物 AR00333462

(1S,4R,6S,14S,18R) -4R-甲基-3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00333462) 係根據實例 3-1 所述之步驟合成，除了使用 4R-甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉 (根據如實例 1-17a 中所述之相似步驟製備，除了使用鏡像異構純起始物質代替消旋異構物之外) 取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS m/z 642.2 ($M+1$ -Boc)。

實例 3-104



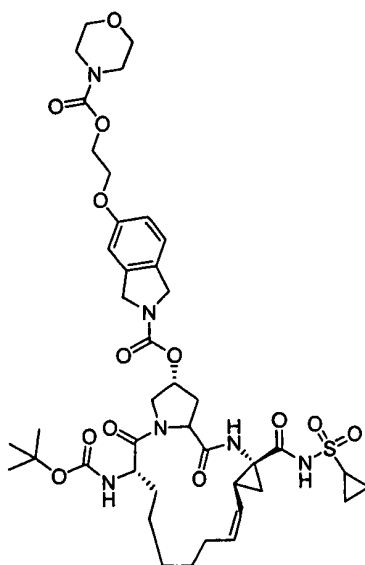
化合物 AR00333463

(1S,4R,6S,14S,18R) -4S-甲基-3,4-二氫基-1H-異喹

(321)

啉-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00333463)係根據實例 3-1 所述之步驟合成,除了使用 4S-甲基-1,2,3,4-四氫基-異喹啉(根據如實例 1-17a 中所述之相似步驟製備,除了使用鏡像異構純起始物質代替消旋異構物之外)取代 1,2,3,4-四氫基-異喹啉之外。MS m/z 642.2 ($M+1$ -Boc)。

實例 3-105



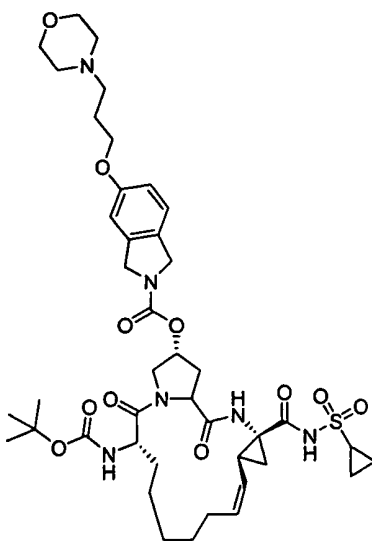
化合物 AR00345032

(1S,4R,6S,14S,18R)-5-[2-(嗎福啉-4-羰氧基)-乙氧基]-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00345032)係根據實例 3-6 所述之步驟合成,除了使用嗎福啉-4-羧酸 2-(2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基氧基)-乙基酯((根據 J.

(322)

Med. Chem. 2002, 第 45 冊, 第 26 號, 5771, 製備方法 D, 及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688 中所述之步驟製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS (APCI-) : m/z 885.4 (M-1)。

實例 3-106

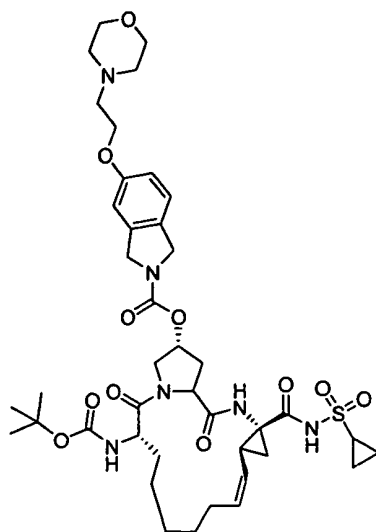


化合物 AR00345075

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00345075) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成, 除了使用 5-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-2,3-二氫基-1H-異吲哚 (根據 J. Med. Chem. 2002, 第 45 冊, 第 26 號, 5771, 製備方法 D, 及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688 中所述之步驟製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS (APCI-) : m/z 855.6 (M-1)。

(323)

實例 3-107

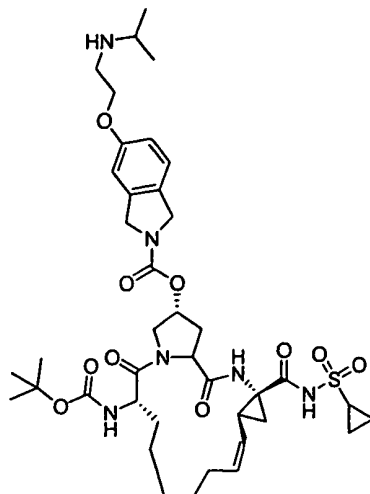


化合物 AR00345090

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00345090) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 5-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基) -2,3-二氫基-1H-異吲哚 (根據 J. Med. Chem. 2002, 第 45 冊, 第 26 號, 5771, 製備方法 D, 及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688 中所述之步驟製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS (APCI-) : m/z 841.5 (M-1)。

實例 3-108

(324)

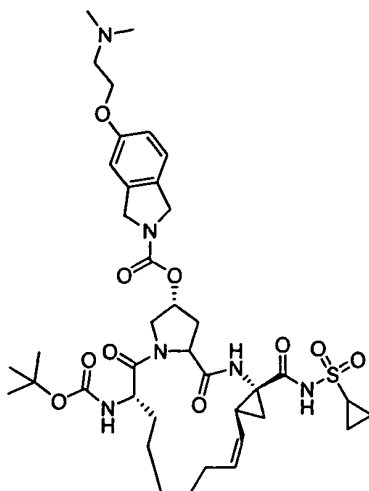


化合物 AR00345094

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-(2-異丙基胺基-乙氧基)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00345094)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用[2-(2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基氧基)-乙基]-異丙基-胺(根據 J. Med. Chem. 2002, 第 45 冊，第 26 號，5771，製備方法 D，及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688 中所述之步驟製備)取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS (APCI-) : m/z 813.5 (M-1)。

實例 3-109

(325)

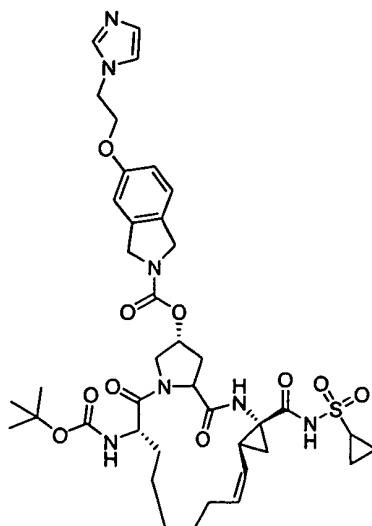


化合物 AR00345095

(1S,4R,6S,14S,18R) -5- (2-二甲胺基-乙氧基) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00345095) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 [2- (2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基氧基) -乙基] -二甲基-胺 (根據 J. Med. Chem. 2002, 第 45 冊，第 26 號，5771，製備方法 D，及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688 中所述之步驟製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS (APCI-) : m/z 799.5 (M-1)。

實例 3-110

(326)

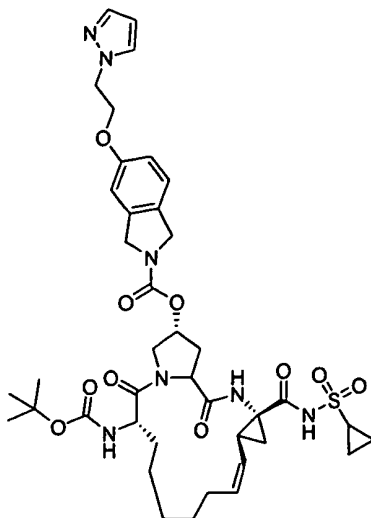


化合物 AR00345096

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00345096)係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 5-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-2,3-二氫基-1H-異吲哚((根據 J. Med. Chem. 2002, 第 45 冊, 第 26 號, 5771, 製備方法 D, 及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688 中所述之步驟製備)取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS (APCI-) : m/z 822.5 (M-1)。

實例 3-111

(327)

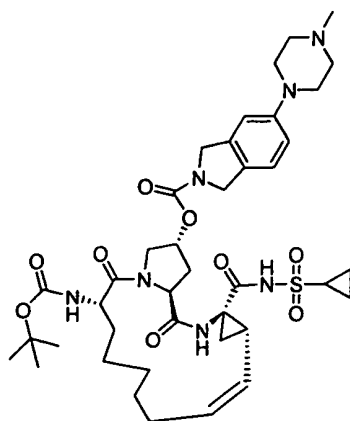


化合物 AR00364924

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯 (化合物 AR00364924) 係根據實例 3-6 所述之步驟合成，除了使用 5-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-2,3-二氫基-1H-異吲哚 (根據 J. Med. Chem. 2002, 第 45 冊, 第 26 號, 5771, 製備方法 D, 及在 Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 685-688 中所述之步驟製備) 取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚之外。MS (APCI-) : m/z 742.1 [(M-100)+18]。

實例 3-112

(328)

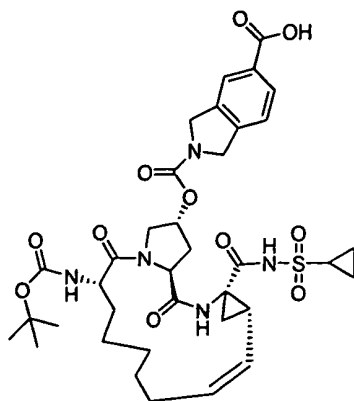


化合物 AR00340495

(1S,4R,6S,14S,18R) -5-(4-甲基-哌啶-1-基)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00340495)係藉由如實例 3-57 所述之相似方法合成，在步驟 5 中以 5-(4-甲基-哌啶-1-基)-2,3-二氫基-1H-異吲哚(藉由 J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157 中所述之相似方法製備)取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基胺之外。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d⁶): 7.72-7.40 (m, 1H), 7.22-7.05 (m, 1H), 6.95-6.70 (m, 2H), 5.55-5.45 (m, 1H), 5.35-5.22 (m, 2H), 4.62-4.50 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.30-4.08 (m, 2H), 4.0-3.89 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 2.33-2.20 (m, 6H), 1.85-1.50 (m, 5H), 1.42-1.0 (m, 14H), 0.82-0.55 (m, 4H)。MS (APCI⁺): 712.3 (MH⁺-Boc)。

實例 3-113

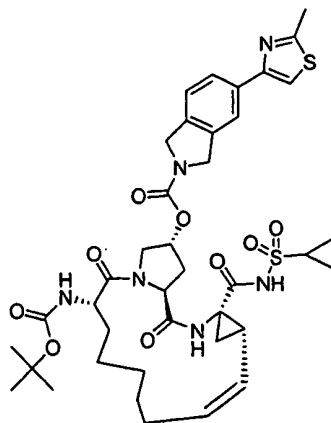
(329)



化合物 AR00365084

(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2,5-二羧酸 2- (14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基) 酯 (化合物 AR00365084) 根據實例 3-91 所述之相似步驟合成，除了得自實例之產物 AR00365083 進一步以 LiOH 在 THF-MeOH-H₂O 中之混合物水解以產生 AR00365084 之外。MS: 658 (M-Boc)。

實例 3-114



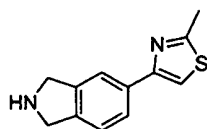
化合物 AR00364989

(1S,4R,6S,14S,18R) -5- (2-甲基-噻唑-4-基) -1,3-

(330)

二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-18-基酯（化合物 AR00364989）係藉由如實例 3-57 所述之相似方法合成，在步驟 5 中以 5-（2-甲基-噻唑-4-基）-2,3-二氫基-1H-異吲哚取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基胺之外。¹H NMR（400 MHz, CD₃COCD₃） δ 10.69（bs, 1H），8.32（bs, 1H），7.94（d, 1H），7.88（d, 1H），7.70（d, 1H），7.34（dd, 1H），6.08-6.16（m, 1H），5.69（q, 1H），5.45（bs, 1H），5.00（t, 1H），4.58-4.81（m, 5H），4.44-4.53（m, 1H），4.12-4.21（m, 1H），3.83-3.91（m, 1H），2.86-2.97（m, 1H），2.57-2.71（m, 1H），2.33-2.54（m, 3H），1.81-1.96（m, 2H），1.75（dd, 1H），1.17-1.63（m, 20H），1.06-1.17（m, 1H），0.94-1.06（m, 2H）。MS m/z 711.2（M+1-100）。

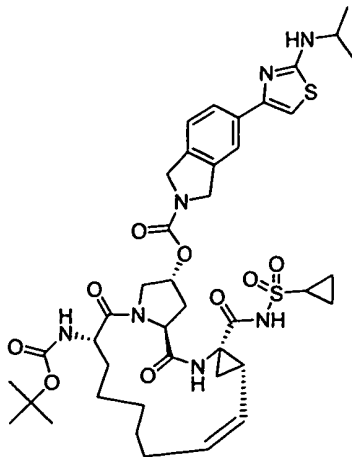
實例 3-114a



5-（2-甲基-噻唑-4-基）-2,3-二氫基-1H-異吲哚之合成係依照實例 3-115a 之步驟 A 至 F 的實驗製備，在步驟 E 中利用硫乙醯胺代替。

實例 3-115

(331)

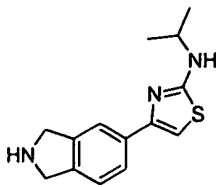


化合物 AR00365019

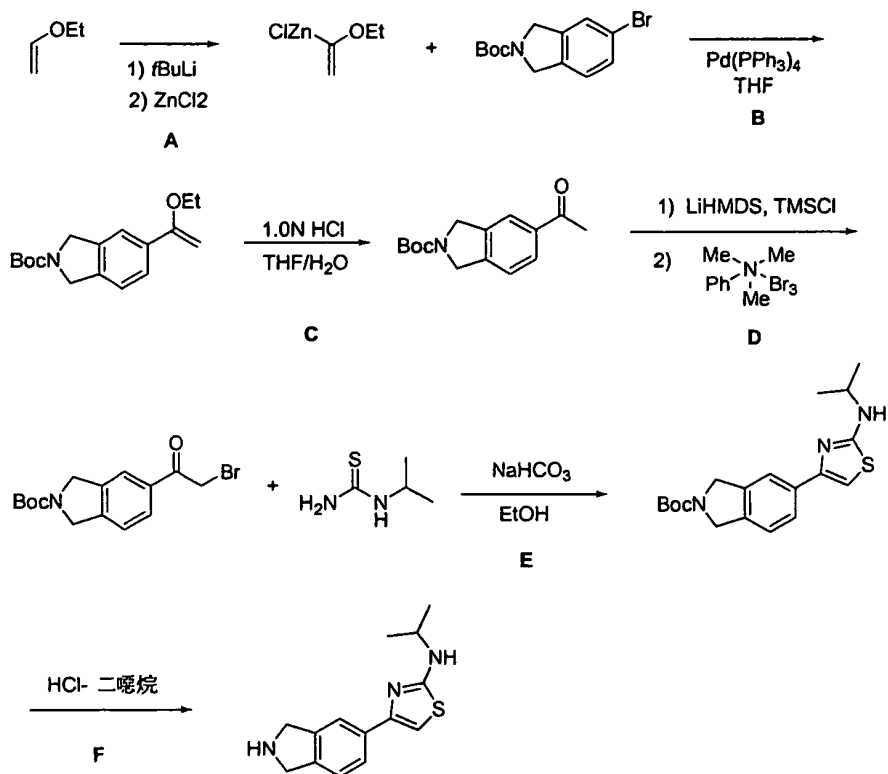
(1S,4R,6S,14S,18R) -5-(2-異丙胺基-噻唑-4-基)-1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 14-三級-丁氧羰胺基-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-18-基酯(化合物 AR00365019)係藉由如實例 3-57 所述之相似方法合成，在步驟 5 中以〔4-(2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基)-噻唑-2-基〕-異丙基-胺取代 2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 10.69 (bs, 1H), 8.27-8.36 (m, 1H), 7.28-7.50 (m, 2H) 7.01-7.20 (m, 1H), 6.08-6.15 (m, 1H), 5.70 (q, 1H) 4.45 (bs, 1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 4.68-4.76 (m, 4H), 4.59-4.64 (m, 1H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.63 (bs, 1H), 2.32-2.54 (m, 3H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.05-1.65 (m, 19H), 0.95-1.05 (m, 2H)。MS m/z 754.2 (M+1-100)。

實例 3-115a

(332)



[4 - (2,3 - 二氫基 - 1H - 異 吲 哚 - 5 - 基) - 噻 唑 - 2 - 基] - 異
丙 基 - 胺 之 合 成 描 述 在 下 列 流 程 中 :



A. 三級 -BuLi (0.79 毫升 , 1.34 毫莫耳) 在 -78C 下逐滴加到 4 毫升 THF 和 1 毫升乙基乙烯醚的溶液中。使溶液加溫到 r.t. 且攪拌 30 分鐘。逐滴加入 ZnCl₂ 在 THF 中的 0.5M 溶液 (3.02 毫升 , 1.51 毫莫耳) 且反應在 r.t. 下攪拌 30 分鐘。此混合物在沒有進一步的純化作用下使用。

B. 在 N₂ 下將得自步驟 A 的粗乙烯基鋅種類以套管加到芳基溴 (0.200 克 , 0.67 毫莫耳) 和 Pd (PPh₃)₄ (39 毫克 , 0.33 毫莫耳) 溶解在 THF 中之溶液。反應於 50

(333)

℃ 加熱 36 小時，和然後經過 Al_2O_3 的塞子與借助 EtOAc 過濾和濃縮以產生油，沒有進一步的純化作用而使用。

C. 得自步驟 B 的粗油溶解在 THF (2 毫升) 和 1.0N HCl (2 毫升) 中且攪拌一小時。反應溶解在 EtOAc 中且分離，及有機層以飽和 NaHCO_3 和鹽水洗滌，和經過 Na_2SO_4 乾燥和濃縮到橘色的油。此油以 5 : 1 hex : EtOAc 層析以產生白色的固體 (95 毫克，54%)。

D. 於 -78°C 、 N_2 下 TMSCl (3.38 毫升，26.6 毫莫耳) 逐滴加到 1.0M LiHMDS 的溶液 (4.0 毫升，4.0 毫莫耳)。在 3 毫升 THF 中的得自步驟 C 的酮加到此溶液。反應於 -78°C 攪拌 30 分鐘且加溫到 0°C 。加入 PTTB (1.10 克，2.93 毫莫耳) 且反應於 0°C 下攪拌 30 分鐘，濃縮到固體，和溶解在 EtOAc 和水中。有機相以水和鹽水洗滌，和經過 Na_2SO_4 乾燥和濃縮，及油以 5 : 1 Hex : EtOAc 純化以產生黃色的固體 (0.64 克，71%)。

E. 溴酮 (75 毫克，0.22 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (37 毫克，0.44 毫莫耳) 和 1-異丙基硫脲 (26 毫克，22 毫莫耳) 在 EtOH 中的漿液於回流下加熱 30 分鐘。反應溶解在 EtOAc 中且分開，及有機層以飽和 NaHCO_3 和鹽水洗滌，和經過 Na_2SO_4 乾燥和濃縮黃色的油。油以 3 : 1 Hex : MTBE 純化以產生透明油 (77 毫克，97%)。

F. 得自步驟 E 的 Boc-胺在 4N HCl /二噁烷 (2.0 毫升) 中攪拌一小時和濃縮到白色的固體。此固體溶解在 0.1N HCl 中和以 DCM 洗滌。水層以 1N NaOH 鹼化且以

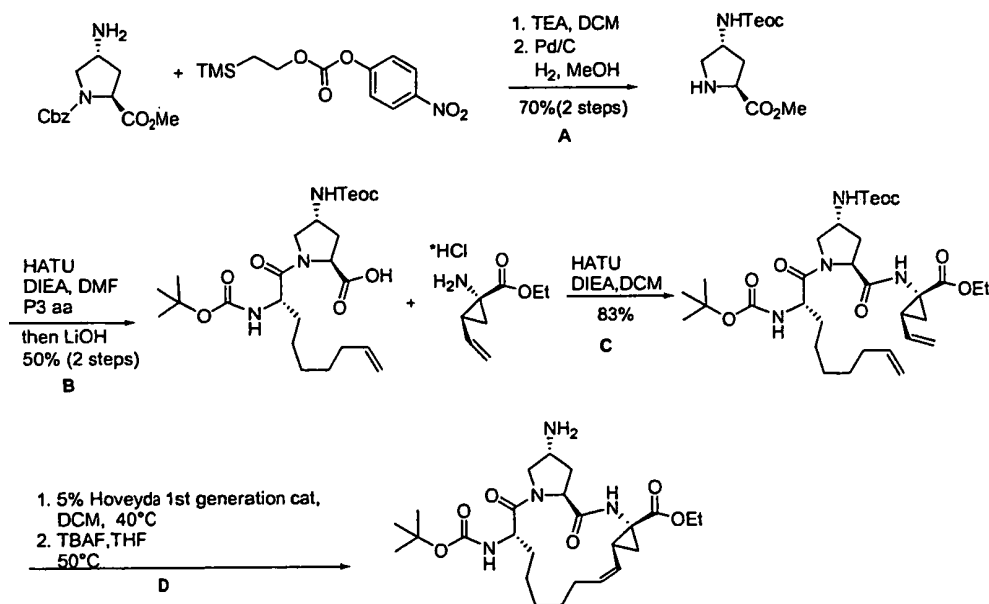
(334)

DCM 萃取，乾燥，和濃縮及在而沒有進一步的純化作用下使用。

4. 巨環胺基輔胺酸中間物的製備：

實例 4-1：

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R) -18-胺基-14-三級-丁氧羰胺基-2,15 二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸乙酯之合成。



A. 碳酸 2- (三甲基甲矽烷基) 乙基酯 p-硝苯基酯 (1.98 克, 6.99 毫莫耳) 和三乙胺 (1.81 毫升, 13.34 毫莫耳) 加到 (2S,4R) -4-胺基-1- [苯甲氧羰基] 吡咯啉-2-甲基羧酸酯鹽酸鹽 (2.00 克, 2.34 毫莫耳) 在二氯甲烷 (25 毫升) 中的溶液。將反應攪拌 3 天，放置在矽凝膠上和以 40% EtOAc / 己烷溶離產物而產生無色的油。油溶解在甲醇 (20 毫升) 中且在氫氣的球形瓶下與 10% 鈀/碳一起

(335)

攪拌。攪拌 4 小時之後，過濾和濃縮反應。所得固體溶解在 1N HCl 水溶液（75 毫升）中和以二氯甲烷（75 毫升）萃取。藉由加入氫氧化鈉使水層為鹼性和再次以二氯甲烷（100 毫升）萃取。合併兩個有機萃取物，濃縮，和所得殘餘物以 10% 甲醇/二氯甲烷溶離的矽凝膠色層分析法純化以產生略帶褐色固體（1.29 克，70%）。LCMS = 289 (H+)。

B 將 4(R) - (2-三甲基甲矽烷基乙羰胺基) - 吡咯啉-2(S) - 羧酸甲酯（1.29 克，4.50 毫莫耳）、2(S) - 三級-丁氧羰胺基-壬-8-烯酸（1.22 克，4.51 毫莫耳）、HATU（2.06 克，5.41 毫莫耳）和二異丙基乙胺（1.18 毫升，6.76 毫莫耳）在二甲基甲醯胺（10 毫升）中的溶液攪拌過夜。反應以乙酸乙酯（150 毫升）稀釋，以 1N HCl 水溶液（2 x 100 毫升）洗滌，經過硫酸鎂乾燥和濃縮。矽凝膠色層分析法產生油，其與氫氧化鋰（0.28 克，6.76 毫莫耳）在甲醇（5 毫升）中一起攪拌 2 小時。反應以二氯甲烷稀釋和以 1N HCl 水液洗滌，經過硫酸鎂乾燥和濃縮以產生 1.2 克（49%）的產物。

C 4N HCl/二噁烷溶液（2.87 毫升，11.46 毫莫耳）加到 1(R) - 三級-丁氧羰胺基-2(S) - 乙烯基-環丙烷羧酸乙基酯（0.70 克，2.75 毫莫耳）中。在攪拌 2 小時之後，濃縮反應以產生固體。1- (2(S) - 三級-丁氧羰胺基-壬-8-烯醯基) - 4(R) - (2-三甲基甲矽烷基乙羰胺基) - 吡咯啉-2(S) - 羧酸（1.21 克，2.29 毫莫耳）、HATU（1.05

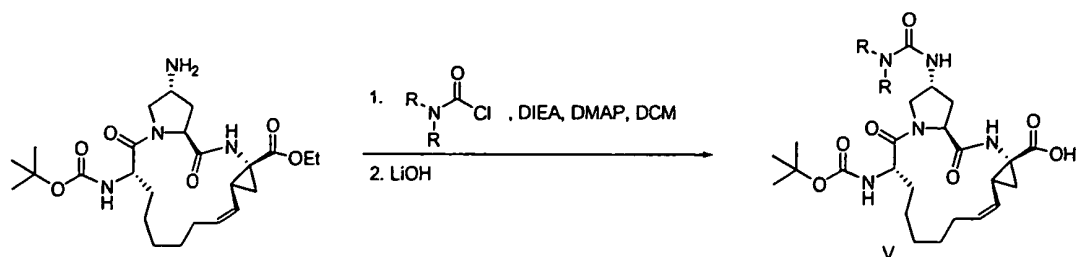
(336)

克，2.75 毫莫耳）和二異丙基乙胺（1.60 毫升，9.17 毫莫耳）及二氯甲烷（10 毫升）加到此固體和反應在室溫下攪拌 18 小時。反應放置在矽凝膠上和使用 50% 乙酸乙酯/己烷的溶液溶離以產生無色的油（1.27 克，83%）的產物的。 ^1H NMR (CDCl₃) δ 6.65 (H+)

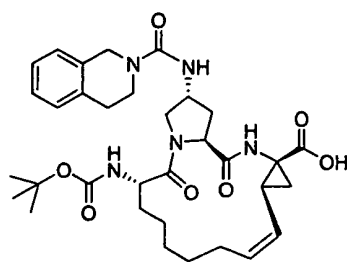
D 1- { [1- (2 (S) -三級 -丁氧羰胺基 -壬 -8-烯醯基) -4 (R) - (2-三甲基甲矽烷基乙羰胺基) -吡咯啉 -2 (S) -羰基] -胺基 } -2 (S) -乙烯基 -環丙烷 -1- (R) -羧酸乙基酯（1.27 克，1.91 毫莫耳）在二氯甲烷（195 毫升）中的溶液藉由將 N₂ 吹入溶液 1 小時除氣。加入二氯（*o*-螺異丙氧基苯基）（三環己基磷）鈦（II）（0.057 克，0.096 毫莫耳）和反應於 40℃ 攪拌 16 小時。濃縮反應，放置在矽凝膠上和以 50% 乙酸乙酯/己烷溶離。所得油以 TBAF（在 THF 中的 1.0 M，2.87 毫升）處理和加熱到 50℃ 經 4 小時。反應放置在矽凝膠上和以 20% 甲醇/二氯甲烷溶離以產生黃褐色的固體（0.65 克，69%）。 ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06-1.66 (m, 17H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.65-2.75 (M, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.78 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.20 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.47 (dt, J=4.5, 10.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H)。493(H+)。

5. 具有一般結構 V 之化合物的製備

(337)

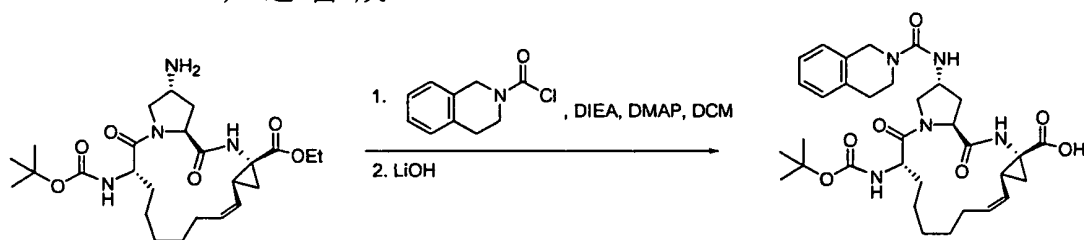


實例 5-1：



化合物 AR00287262

(1S,4R,6S,14S,18R)-14-三級-丁氧羰胺基-18-[(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰基)-胺基]-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00287262)之合成



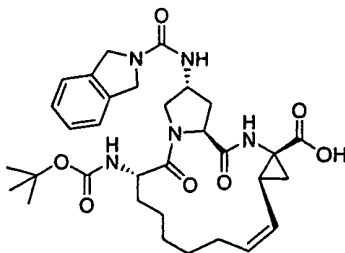
將 3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰基氯(0.030 克, 0.152 毫莫耳)、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-胺基-14-三級-丁氧羰胺基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸 乙酯(0.025 克, 0.050 毫莫耳)、DIEA(0.027 毫升, 0.153 毫莫耳)和催化量的 DMAP 在二氯甲烷(0.3 毫升)中之溶液攪拌 18 小時。反應放置在矽凝膠

(338)

上和產物以 40% 丙酮/己烷溶離且單離成白色的固體。固體溶解在甲醇中且以氫氧化鋰（0.011 克，0.254 毫莫耳）和 1 滴水處理。在攪拌 5 小時之後，反應以二氯甲烷（30 毫升）稀釋，以 1N HCl 水溶液（30 毫升）、鹽水（30 毫升）洗滌，經過硫酸鎂乾燥和濃縮以產生白色固體的標題化合物。LCMS = 624 (MH⁺)。

下列化合物也使用實例 5-1 所述步驟製備，以 1,3-二氫基-異吲哚-2-羰基氯取代 3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰基氯。LCMS = 610 (H⁺)。

實例 5-2：

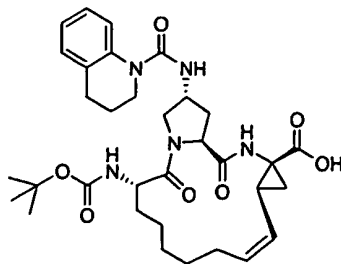


化合物 AR00298980

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-[(1,3-二氫基-異吲哚-2-羰基)-胺基]-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸（化合物 AR00298980）係根據實例 5-1 所述之步驟製備，以 1,3-二氫基-異吲哚-2-羰基氯取代 3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰基氯。MS m/e 608.2 (M-1)。

實例 5-3：

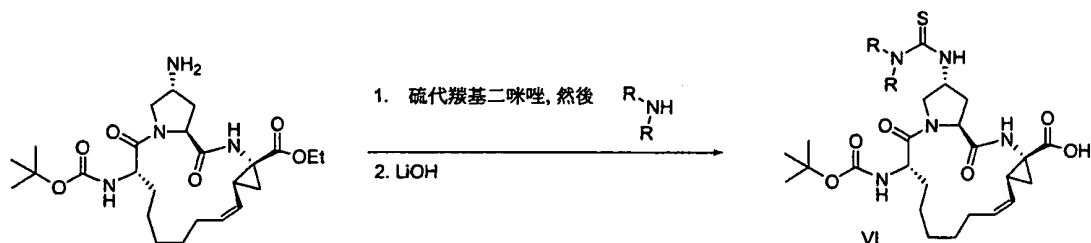
(339)



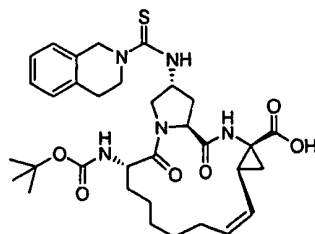
化合物 AR00304160

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-〔(3,4-二氫基-2H-喹啉-1-羰基)-胺基〕-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環〔14.3.0.0^{4,6}〕十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00304160)係根據實例 5-1 所述之步驟製備，以 3,4-二氫基-2H-喹-1-羰基氮取代 3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰基氮。MS m/e 524.3 ($M^+ + 1 - 100$)。

6. 具有結構 VI 之化合物的製備



實例 6-1：



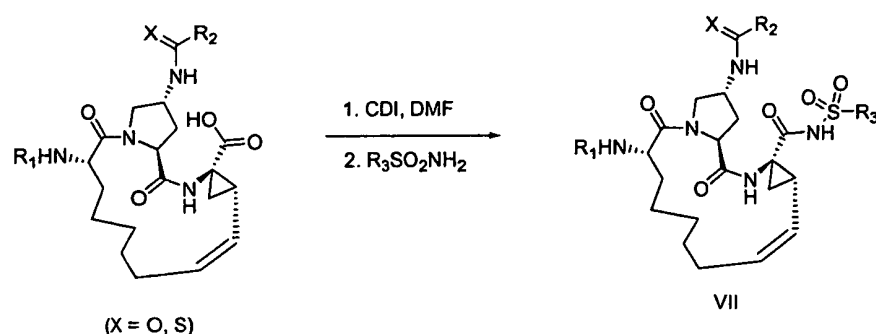
化合物 AR00304010

(1S,4R,6S,14S,18R) -14-三級-丁氧羰胺基-18-〔(

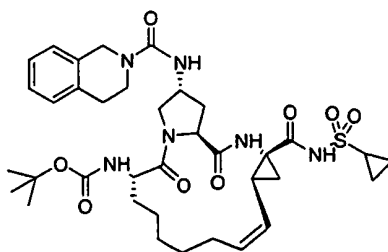
(340)

3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰基)-胺基]-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-4-羧酸(化合物 AR00304010)係使用實例 1-2 之步驟 4 中所述之相同步驟製備，除了以硫羰基二咪唑取代羰基二咪唑之外。CMS=640 (H⁺) 之外。MS m/e 640.1 (M⁺+1)。

7. 具有結構 VII 之化合物的製備



實例 7-1：

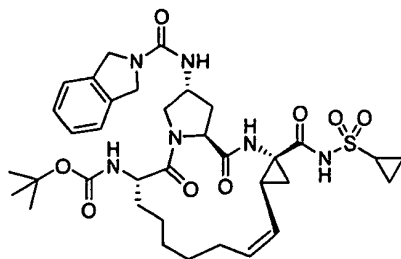


化合物 AR00287266

(1S,4R,6S,14S,18R) - { 4-環丙烷磺醯胺羰基-18-[(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-羰基)-胺基]-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九-7-烯-14-基}-胺基甲酸三級-丁基酯(化合物 AR00287266)之合成係根據實例 3-1 中所述之相同步驟，從實例 5-1 中所述之步驟製備的酸開始製備。MS m/e 727.0 (M⁺+1)。

(341)

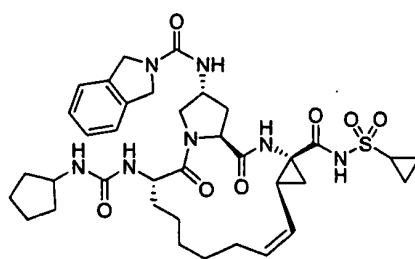
實例 7-2：



化合物 AR00304008

(1S,4R,6S,14S,18R) - { 4-環丙烷磺醯胺羰基-18- [(1,3-二氫基-異吲哚-2-羰基)-胺基] -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-14-基 } -胺基甲酸三級-丁基酯 (化合物 AR00304008) 係根據實例 3-1 中所述之相同步驟，從實例 5-2 中所述之步驟製備的酸開始製備。MS m/e 613.2 (M⁺+1-100)。

實例 7-3：



化合物 AR00304014

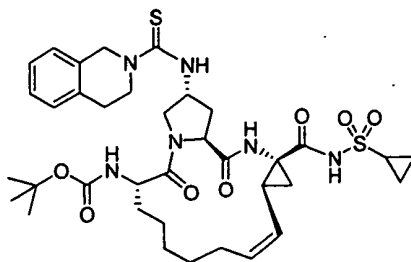
(1S,4R,6S,14S,18R) -1,3-二氫基-異吲哚-2-羧酸 [14-(3-環戊基-脲基)-4-環丙烷磺醯胺羰基-2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-18-基] -醯胺 (化合物 AR00304014) 係根據實例 2-24 中所述之相同步

(342)

驟，從實例 7-4 中所述之步驟製備的醯基磺胺開始製備。

MS m/e 724.2 (M^++1)。

實例 7-4：



化合物 AR00304012

(1S,4R,6S,14S,18R) - { 4-環丙烷磺醯胺羰基-18- [(3,4-二氫基-1H-異喹啉-2-碳化亞硫醯 (carbothioyl)) - 胺基] -2,15-二酮基-3,16-二氮雜-三環 [14.3.0.0^{4,6}] 十九-7-烯-14-基 } - 胺基甲酸三級-丁基酯 (化合物 AR00304012) 係根據實例 3-1 中所述之相同步驟，從實例 6-1 中所述之步驟製備的酸開始製備。MS m/e 743.0 (M^++1)。

實例 8

NS3-NS4A 蛋白酶化驗

使用 NS4A-2 的 NS3 錯合物形成

重組子大腸桿菌或巴氏病毒全長 NS3 以化驗緩衝液稀釋到的 3.33 μ M 和該物質轉移到 eppendorf 管中且放置在 4°C 冷凍室的水浴中。適當量的在化驗緩衝液中到 8.3mM 之 NS4A-2 加至等體積之步驟 2.1.1 中的 NS3 (轉化因子-

(343)

3.8 毫克 / 272 微升化驗緩衝液)。該物質轉移到 eppendorf 管中和放置在 4℃ 冷凍室的水浴中。

平衡到 4℃ 之後，在 eppendorf 管中合併等體積的 NS3 和 NS4A-2 溶液，以手動吸移管管理器溫和混合，和在 4℃ 水浴混合物培養 15 分鐘。混合物之最後濃度為 1.67 μ M NS3、4.15 mM NS4A-2 (2485-倍莫耳過量 NS4A-2)。

在 4℃ 15 分鐘之後，移出 NS3/NS4A-2 eppendorf 管且放置在室溫下水浴中 10 分鐘。NS3/NS4A-2 等分成適當體積和儲存於 -80℃ (在化驗中大腸桿菌 NS3 於 2 nM 進行，25 微升等分，在化驗中 BV NS3 於 3 nM 進行，30 微升等分)。

NS3 抑制作用化驗

步驟 2.2.5. 樣品化合物溶解在 DMSO 中到 10 mM 然後稀釋到在 DMSO 中的 2.5 mM (1 : 4)。典型地，化合物以 2.5 mM 濃度加至化驗盤，一旦稀釋產生化驗抑制作用曲線中的 50 微 M 的開始濃度。將化合物連續稀釋於化驗緩衝液中以提供較低濃度之測試溶液。

步驟 2.2.6. 大腸桿菌 NS3/NS4A-2 稀釋到 4 nM NS3 (1 : 417.5 之 1.67 微升儲備液 - 18 微升 1.6 μ M 儲備液 + 7497 微升化驗緩衝液)。

BV NS3/NS4A-2 稀釋到 6 nM NS3 (1 : 278.3 之 1.67 μ M 儲備液 - 24 微升 1.67 μ M 儲備液 + 6655 微升化驗緩衝

(344)

液)。

步驟 2.2.7. 使用手動多路吸移管管理器，且在小心地不要將氣泡引入盤內，50 微升之化驗緩衝液加至黑色 Costar 96-井聚丙稀儲存盤的井 A01-H01 中。

步驟 2.2.8. 使用手動多路吸移管管理器，且在小心地不要將氣泡引入盤內，50 微升之得自步驟 2.2.6 的稀釋 NS3/NS4A-2 加至步驟 2.2.7 中的盤之井 A02-H12。

步驟 2.2.9. 使用手動多路吸移管管理器，且在小心地不要將氣泡引入盤內，25 微升之在步驟 2.2.5 中的藥物稀釋盤中之井轉移到步驟 2.2.8 中的盤之對應井中。對於每排轉移的化合物改變多路吸移管管理器上的尖端。

步驟 2.2.10. 使用手動多路吸移管管理器，且在小心地不要將氣泡引入盤內，該等得自步驟 2.2.9 中的化驗盤的井藉由送氣混合且每個井分配 75 微升的 35 微升五次。對於每排混合的改變多路吸移管管理器上的尖端。

步驟 2.2.11. 該等蓋上聚苯乙稀盤蓋，和得自步驟 2.2.10 之包含 NS3 蛋白酶和樣品化合物的盤在室溫下預培養 10 分鐘。

在得自步驟 2.2.11 的盤預培養期間，RETS1 基質在 15 毫升聚丙稀離心分離管中稀釋。RETS1 基質稀釋到 $8\ \mu\text{M}$ ($1:80.75$ 之 $646\ \mu\text{M}$ 儲備液 - 65 微升 $646\ \mu\text{M}$ 儲備液 + 5184 微升化驗緩衝液)。

在步驟 2.2.11 中盤進行預培養期間，且使用手動多路，25 微升基質加至盤上的所有的井中。很快地混合井的內

(345)

容物，如在步驟 2.2.10 中，但是該在等井中混合 100 微升的 65 微升。

盤在分子裝置 SpectraMax Gemini XS 盤讀計上以運力模態讀取。讀計設定：讀取時間：30 分鐘。間隔：36 秒，讀數：51，激發 λ ：335nm，發射 λ ：495 nm，斷開 (cutoff)：475 nm，Automix：關。校準：一次，PMT：高，讀數/井：6，Vmax pts：21 或 28/51，視反應的線性長度而定。

使用四參數曲線擬合方程式測定 IC_{50} ，和的使用下列 Km 轉換成 K_i ：

全長大腸桿菌 NS3-2.03 μ M

全長 BV NS3-1.74 μ M

其中 $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$

藉由可選擇的標記蛋白質之 ELISA 的定量，HCV 亞-基因組複製子 (GS4.3) 中的新黴素磷酸轉移酶 II (NPTII)

HCV 亞基因組複製子 (1377/NS3-3'，取得號 AJ242652)，穩定維持在 HuH-7 肝瘤細胞中，係由 Lohmann 等人創造，科學 285：110-113 (1999)。包含複製子之細胞培養物，定義為 GS4.3，係獲自癌研究學賓夕凡尼亞州會費城 Fox Chase 癌中心的 Christoph Seeger 博士。

GS4.3 細胞維持於 37°C，5% CO₂，在補充 L-穀胺醯胺 200mM (100X) (Gibco25030-081)，非必需胺基酸 (

(346)

NEAA) (Biowhittaker 13-114E)、熱去活化之 (HI) 胎牛血清 (FBS) (Hyclone SH₃007.03) 和 750 微克/毫升 geneticin (G418) (Gibco 10131-035) 的 DMEM (Gibco 11965-092)。細胞每 2-3 天次分爲 1:3 或 4 個。

在化驗之前 24 小時，將 GS4.3 細胞收集、計算和以 7500 個細胞/井放在 100 微升標準維時介質 (以上) 96-井盤中 (Costar 3585) 和在上述條件下培養。爲了開始化驗，移除培養基、細胞以 PBS (Gibco 10010-023) 洗滌一次，及加入 90 微升化驗介質 (DMEM, L-穀胺醯胺、NEAA、10% HI FBS、沒有 G418)。製造抑制劑爲在化驗介質中之 10X 儲存液，(從 10 μ M 3-倍稀釋到 56 pM 的最後濃度，最後 DMSO 濃度 1%)，10 微升加至二個井中，搖動該盤以混合，且培養 72 小時以上。

NPTII ELISA 套組係得自 AGDIA 公司 (用於新黴素磷酸轉移酶 II 的化合物指示 ELISA 測試系統，PSP 73000/4800)。依照製造者的指令，具有一些修正。製造 10X PEB-1 溶解緩衝液以包括 500 μ M PMSF (Sigma P7626，在異丙醇中之 50Mm 儲備液)。在培養 72 小時之後，細胞以 PBS 洗滌一次，且每井加入 150 微升具有 PMSF 之 PEB-1。激烈攪動該等盤 15 分鐘，室溫，然後於 -70°C 冷凍。融解該等盤，徹底地混合溶解產物，且將 100 微升施用至 NPTII Elisa 盤。製做一標準曲線。收集得自 DMSO-處理之控制組細胞的溶解產物，以具有 PMSF 之 PEB-1 連續地稀釋，和施用至 ELISA 盤的二個井中，在

(347)

150 微升 -2.5 微升的開始溶解產物量之範圍。除此之外，施用單獨 100 微升緩衝液二個作為空白組。封閉該等盤和在室溫下輕輕地攪動 2 小時。在捕捉培養之後，該等盤用 PBS-T (0.5% Tween-20, PBS-T 供應在 ELISA 套組中) 洗滌 5X 300 微升。為了檢測，酵素結合物稀釋劑 MRS-2 (5X) 之 1X 稀釋液在 PBS-T 中進行，其中加入酵素結合物 A 和 B 之 1:100 稀釋液，根據使用說明書。再封閉該等盤，且攪動、加蓋、室溫、培養 2 小時。然後重複洗滌和加入 100 微升之室溫 TMB 基質。在培養約 30 分鐘之後 (室溫、攪動、加蓋)，反應以 50 微升 3M 硫酸停止。該等盤在分子裝置 Versamax 盤讀計上於 450nm 讀數。

抑制劑效果表示為 DMSO-處理之控制信號的百分比，和使用 4-參數方程式計算抑制作用曲線： $y = A + \left(\frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{x} \right)^D} \right)$ ，其中 C 為一半最大活性或 EC_{50} 。

活性的例子：

其中：

A 指示小於 50 μ M 之 IC_{50} 或 EC_{50} ，作為指示，

B 指示小於 10 μ M 之 IC_{50} 或 EC_{50} ，作為指示，

C 指示小於 1 μ M 之 IC_{50} 或 EC_{50} ，作為指示，

和 D 指示少於 0.1 μ M 之 IC_{50} 或 EC_{50} ，作為指示，

(348)

表 2

化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	複製子 EC ₅₀	化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	複製子 EC ₅₀
AR00220042	C	B	AR00301383	B	N/A
AR00220122	A	N/A	AR00301745	C	B
AR00226824	B	N/A	AR00301746	D	D
AR00226825	B	N/A	AR00301747	D	D
AR00247310	C	N/A	AR00301749	C	B
AR00248687	C	N/A	AR00301751	D	D
AR00248688	B	N/A	AR00304000	C	B
AR00248689	C	N/A	AR00304008	D	D
AR00254906	D	C	AR00304010	C	B
AR00261407	D	C	AR00304012	D	C
AR00261408	D	D	AR00304014	D	D
AR00261409	D	B	AR00304062	B	N/A
AR00282131	D	D	AR00304063	C	B
AR00287262	B	N/A	AR00304065	C	B
AR00287266	D	C	AR00304066	C	B
AR00291871	D	C	AR00304067	C	B
AR00291875	C	B	AR00304072	C	B
AR00294376	B	N/A	AR00304073	C	B
AR00294377	C	B	AR00304074	C	B
AR00294378	C	B	AR00304075	C	B
AR00294381	D	D	AR00304076	D	C

(349)

化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	複製子 EC ₅₀	化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	複製子 EC ₅₀
AR00294382	C	N/A	AR00304077	D	B
AR00294383	B	N/A	AR00304078	D	C
AR00294384	C	B	AR00304079	D	C
AR00294980	B	N/A	AR00304080	D	D
AR00298989	B	N/A	AR00304081	D	C
AR00298990	B	N/A	AR00304082	D	D
AR00298996	D	D	AR00304103	B	B
AR00298997	D	D	AR00304125	C	B
AR00301338	D	B	AR00304126	C	B
AR00304183	A	N/A	AR00304127	C	B
AR00311814	D	B	AR00304154	B	N/A
AR00311815	D	C	AR00304158	A	N/A
AR00312023	C	N/A	AR00304160	A	N/A
AR00312024	D	D	AR00304161	D	D
AR00312025	D	D	AR00304162	D	D
AR00312026	D	D	AR00304163	D	D
AR00314578	C	N/A	AR00320123	C	B
AR00314635	D	D	AR00320220	D	D
AR00314654	D	D	AR00320221	C	N/A
AR00314656	D	D	AR00320222	D	B
AR00314685	A	N/A	AR00320403	D	C
AR00314719	D	D	AR00320445	B	N/A
AR00315997	C	B	AR00320446	D	D
AR00315998	C	B	AR00320447	D	C
AR00315999	C	B	AR00320448	C	B
AR00320001	D	D	AR00320449	D	B
AR00320002	C	B	AR00320450	C	B
AR00320073	D	D	AR00320506	D	D
AR00320074	D	B	AR00320547	D	D
AR00320075	C	B	AR00320548	D	D
AR00320076	C	B	AR00320549	D	D
AR00320077	C	B	AR00320556	D	D
AR00320078	D	B	AR00320557	D	D
AR00320079	D	D	AR00320574	D	D
AR00320080	D	C	AR00320575	D	C
AR00320081	D	D	AR00320576	B	N/A
AR00320082	D	D	AR00320577	C	B
AR00320119	D	D	AR00320578	D	D
AR00320120	D	D	AR00320579	D	D
AR00320121	D	D	AR00320580	D	D
AR00320122	C	B	AR00320581	D	D

(350)

化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	複製子 EC ₅₀	化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	複製子 EC ₅₀
AR00324375	C	C	AR00320582	D	D
AR00334286	D	D	AR00320774	D	C
AR00334385	D	D	AR00333833	D	D
AR00365387	D	D	AR00334191	D	D
AR00365425	D	N/A	AR00340479	D	D
AR00365572	D	D	AR00365388	D	N/A
AR00333802	D	D	AR00365426	D	B
AR00334188	D	C	AR00333801	D	D
AR00334248	D	C	AR00333803	D	C
AR00334250	D	D	AR00334247	D	C
AR00364266	D	C	AR00334249	D	C
AR00334339	D	D	AR00334341	D	D
AR00365438	D	D	AR00365427	D	D
AR00365349	C	C	AR00365193	D	D
AR00340303	D	C	AR00333842	C	B
AR00340156	D	C	AR00365381	C	C
AR00340188	D	C	AR00340122	D	C
AR00334399	D	D	AR00340178	D	D
AR00338070	D	D	AR00334314	D	D
AR00341649	D	D	AR00338066	D	D
AR00333224	B	N/A	AR00338071	D	D
AR00333248	B	N/A	AR00364936	D	C
AR00333277	B	N/A	AR00333225	B	N/A
AR00365083	D	D	AR00333276	B	N/A
AR00340494	D	D	AR00365369	D	C
AR00365252	D	C	AR00333831	D	D
AR00334220	D	C	AR00365082	D	C
AR00334225	D	C	AR00334218	D	D
AR00340173	D	B	AR00334222	D	D
AR00333462	D	D	AR00334226	D	D
AR00333463	D	D	AR00340526	D	D
AR00345032	D	D	AR00345075	D	C
AR00345090	D	D	AR00345094	D	D
AR00345095	D	D	AR00345096	D	D
AR00364924	D	D	AR00371946	D	N/A
AR00371947	C	N/A	AR00371948	D	N/A
AR00340495	D	D	AR00365084	D	B
AR00364989	D	D	AR00365019	D	D

(351)

特異性化驗

當在特異性化驗中評估化合物時，發現式 I 的化合物為選擇性的，在於他們對組織蛋 B、胰凝乳蛋白、凝血酶或白血球彈性蛋白酶不顯示顯著抑制作用。

實例 9：化合物的藥物代謝動力學分析

方法

如上述實例 8 所述最初合成及測試化合物在螢光性 NS3/4 蛋白酶化驗和細胞基礎 HCV 複製子系統之效力 (IC_{50})。IV 投予之後在鼠屬 (*Rattus sp.*) 中的血漿藥物代謝動力學分析，然後與活體外人類的肝微粒體 (HLM) 和肝細胞穩定性研究結合使用以指示生物代謝穩定的化合物 (得自具有 $< 20nM$ 效力之化合物) 的設計。這些指導然後進一步最適化像藥物的物理性質且以口服劑量投予在鼠屬 (*Rattus sp.*) 中以評估肝、心臟和血漿濃度。

測試化合物在鼠中以單一 3 毫克/公斤口服劑量後經過時間之肝清除。對於任何化合物發現在投予後 8 小時顯示在肝中的濃度，其大於在複製子化驗 (複製子 EC_{50}) 中有效抑制 50% 最大抑制作用之化合物的濃度至少 100-倍，使用高至 30 毫克/公斤的口服 BID 七天在鼠中進行額外毒物學的評估。

結果

化合物 AR294381，AR261408，AR333833 和

(352)

AR334191 產生約 2nM 之複製子 EC_{50} 值且在活體外鼠、狗和人類的肝細胞培養化驗中顯示穩定性，該數據將預知從肝之低至中等的清除速率。除此之外，這些化合物顯示抵抗其他絲胺酸蛋白酶之板 (panel) 的高度選擇，且沒有顯著之細胞色素 P450 異構重整 (isoforms) 或 hERG 溝道活性的抑制作用，甚至在測試之最高濃度 ($10\mu M$)。

化合物 AR294381、AR261408、AR333833 和 AR334191，單一 30 毫克/公斤口服劑量於鼠屬 (*Rattus sp.*) 中劑量後 24 小時產生在肝中的濃度為大於他們個別複製子 EC_{50} 值至少 200-倍。

化合物 AR334191 產生低於，和動力學上與肝濃度有相互關係，在相同動物中之肝濃度高至二級的大小之心臟和血漿含量。在臨床上更合理的口服劑量 (3 毫克/公斤)，化合物 AR334191 在劑量後 8 小時產生在肝中的濃度大於化合物複製子 EC_{50} 值 100-倍。於 30 毫克/公斤口服 BID 的劑量之化合物 AR334191 暴露 7 天之後，在臨床化學上治療動物沒有觀察到死亡率、重量改變或不正常。

結論

已發展有效的代謝安定之口服地有效的 HCV NS3 蛋白酶的小的分子抑制劑。在最穩妥口服劑量濃度 (3 毫克/公斤) 這些化合物在劑量後 8 小時顯示高肝含量 (大於其個別複製子 EC_{50} 值 100-倍)。暴露於血漿和心臟為在肝中所觀察者高至二級的大小，且該低濃度將任何可能的系

(353)

統毒物組織減到最少。

化合物 AR334191 在鼠屬 (*Rattus sp.*) 中不顯示毒性，當 30 毫克/公斤 BID 劑量七天時，提供產生肝濃度超過化合物的複製子 EC_{50} 值的 100-倍的根據推定之有效劑量 (3 毫克/公斤) 以上之至少 10-倍安全邊界。

五、中文發明摘要

發明之名稱：可作為 HCV 複製作用之抑制劑的巨環羧酸類及醯基磺胺類

本發明提供通式 I-IX 的化合物，以及包含標的化合物之組成物，包括醫藥組成物。本發明進一步提供治療方法，包括治療肝炎 C 病毒感染的方法和治療肝纖維化的方法，該等方法通常包括投予有效量之標的化合物或組成物至需要其之個體。

六、英文發明摘要

發明之名稱：**MACROCYCLIC CARBOXYLIC ACIDS AND ACYLSULFONAMIDES AS INHIBITORS OF HCV REPLICATION**

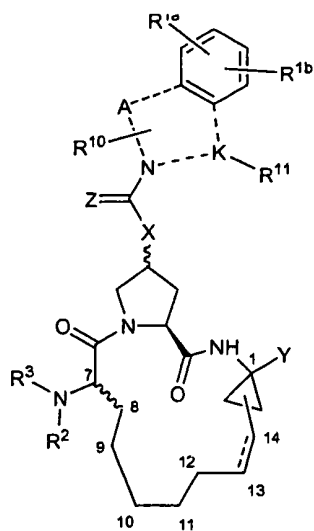
The present invention provides compounds of the general formulas I-IX, as well as compositions, including pharmaceutical compositions, comprising a subject compound. The present invention further provides treatment methods, including methods of treating a hepatitis C virus infection and methods of treating liver fibrosis, the methods generally involving administering to an individual in need thereof an effective amount of a subject compound or composition.

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：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

發明專利說明書

中文說明書替換頁(101 年 01 月)

公告本

(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：93131036

※ 申請日期：93 年 10 月 13 日

※IPC 分類：C07K^{5/08}, A61K^{38/06}
A61P^{31/14}

一、發明名稱：(中文/英文)

(中) 可作為 HCV 複製作用之抑制劑的巨環羧酸類及醯基磺胺類

(英) Macrocyclic carboxylic acids and acylsulfonamides as inhibitors of
HCV replication

二、申請人：(共 1 人)

姓 名：(中) 瑞士商霍夫門拉羅奇有限公司

(英) F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD

代表人：(中) 1. 安東尼奧 納多利

2. 蘇珊 阿曼

(英) 1. NATOLI, ANTONIO

2. AMANN, SUSANNE

地 址：(中) 瑞士巴塞爾市格蘭扎克爾街 124 號

(英) GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中英) 瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 12 人)

1. 姓 名：(中) 勞倫斯 布雷特

(英) BLATT, LAWRENCE M.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 史提芬 威洛斯基

(英) WENGLOWSKY, STEVEN MARK

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

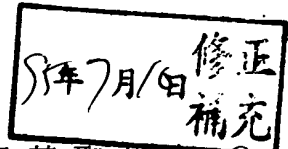
3. 姓 名：(中) 史提芬 安德魯斯

(英) ANDREWS, STEVEN WADE

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

4. 姓 名：(中) 凱文 康卓斯基
(英) CONDROSKI, KEVIN RONALD
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.
5. 姓 名：(中) 降于桐
(英) JIANG, YUTONG
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.
6. 姓 名：(中) 艾普蘿 肯納第
(英) KENNEDY, APRIL LAYNE
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.
7. 姓 名：(中) 約翰 喬賽
(英) JOSEY, JOHN ANTHONY
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.
8. 姓 名：(中) 彼得 史丹喬
(英) STENGEL, PETER JOHN
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.
9. 姓 名：(中) 馬錢德 馬度拉
(英) MADDURU, MACHENDER R.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.
10. 姓 名：(中) 喬治 朵赫提
(英) DOHERTY, GEORGE ANDREW
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.
11. 姓 名：(中) 班哲明 伍得
(英) WOODARD, BENJAMIN T.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.
12. 姓 名：(中) 史考特 D 賽維特
(英) SEIWERT, SCOTT D.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.



- 取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；該 C_6 或 10 芳基、吡啶基、苯氧基和硫苯氧基在 R^1 的定義中任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基、及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；
- (b) R^2 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基或苯基，該苯基為任意經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；
- (c) R^3 為 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $C(S)NR^5R^6$ 、 $S(O)_2R^5$ ；
- (d) R^5 和 R^6 各自獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基或苯基，該苯基為任意經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；
- (e) Y 為一種式 $-C(O)NHS(O)_2R^1$ 的磺醯亞胺，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部

煩請參閱說明書，本案修正後是否變更實質內容。

- 、苯氧基和硫苯氧基在 R^1 和 R^2 的定義中任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；
- (b) $m = 0$ 、1 或 2；
- (c) R^4 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、苯基或苯甲基，該苯基或苯甲基任意經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；
- (d) R^5 為 C_{1-6} 烷基、 $C(O)NR^6R^7$ ， $C(S)NR^6R^7$ ， $C(O)R^8$ ， $C(O)OR^8$ ， $S(O)_2R^8$ ，或 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$ ；
- (e) R^6 和 R^7 各自獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基或苯基，該苯基為任意經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；或 R^6 和 R^7 與他們所連接之氮一起形成吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基或嗎福啉基；

(f) R^8 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部任意地經鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或苯基取代一至三次；或 R^8 為 C_6 或 10 芳基，其任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；或 R^8 為任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基；或 R^8 為經由四氫呋喃環之 C_3 或 C_4 位置連接的四氫呋喃環；或 R^8 經由四氫吡喃基環的 C_4 位置連接的四氫吡喃基環；

(g) Y 為式 $-C(O)NHS(O)_2R^9$ 的磺醯亞胺，其中 R^9 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部任意地經鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或苯基取代一至三次，或 R^9 為 C_6 或 10 芳基，其任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代，或 R^9 為任意經高至 5 個氟基、 NR^6R^7 或 $(CO)OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基或 R^9 為一種任意經鹵基、氰基、硝基、羥基或 C_{1-6} 烷氧基取代高至二次之雜芳環；或 Y 為羧酸或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或前藥；

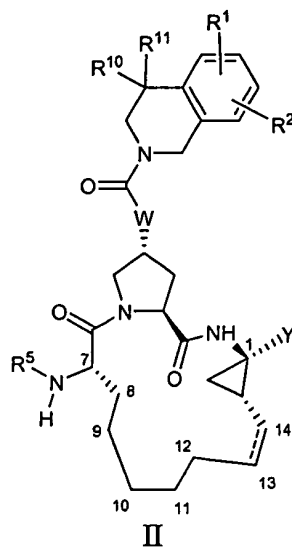
C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部任意地經鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或苯基取代一至三次；或 R^{14} 為 C_6 或 10 芳基，其任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；該 C_6 或 10 芳基，在 R^{12} 和 R^{13} 的定義中任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基及任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷氧基中者所取代；或 R^{12} 和 R^{13} 與他們所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基；或 R^{12} 和 R^{13} 各自獨立地為任意地經 $(CH_2)_nOR^8$ 取代之 C_{1-6} 烷基；

(k) R^{20} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_6 或 10 芳基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基、 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 或 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ ，其中 R^{14} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部任意地經鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或苯基取代一至三次；或 R^{14} 為 C_6 或 10 芳基，其任意地經高至三個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6}

基；和

- (q) R^{22} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基，其全部任意經鹵基、氰基、硝基、羥基、任意經高至 5 個氟基取代之 C_{1-6} 烷基或苯基取代一至三次。

本發明提供該等具有通式 II 之化合物：



其中：

- (a) R^1 和 R^2 各自獨立地為 H、鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基；
- (b) R^5 為 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ ；
- (c) R^6 和 R^7 各自獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基或苯基；
- (d) R^8 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基或 3-四氫呋喃基。
- (e) Y 為式 $-C(O)NHS(O)R^9$ 之磺醯亞胺，其中 R^9 為 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、或任意地經高至二個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及

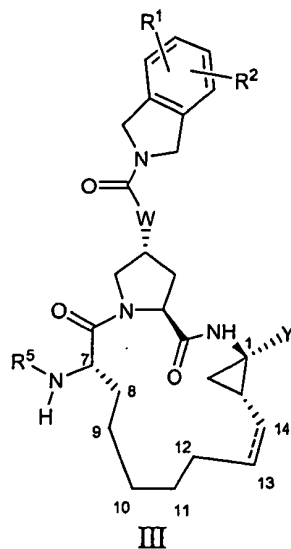
C_{1-3} 烷氧基中者所取代之苯基，或 Y 為一種羧酸或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或前藥；

(f) R^{10} 和 R^{11} 各自獨立地為 H、 C_{1-3} 烷基或 R^{10} 和 R^{11} 與他們所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

(g) W 選自 O 或 NH；和

(h) 虛線表示任意的雙鍵。

本發明提供該等具有通式 III 之化合物：



其中：

(a) R^1 和 R^2 各自獨立地為 H、鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基；

(b) R^4 為 H；

(c) R^5 為 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ ；

(d) R^8 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基或 3-四氫呋喃基；

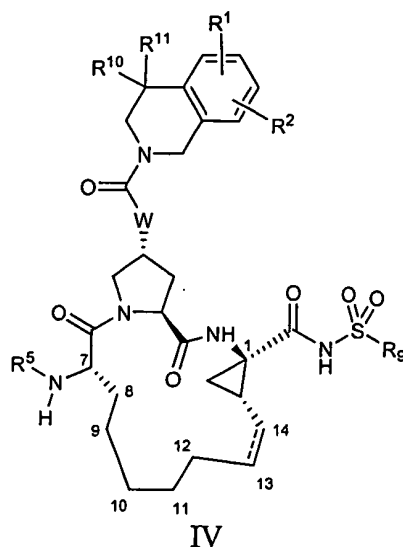
(e) Y 為式 $-C(O)NHS(O)_2R^9$ 之磺醯亞胺，其中 R^9 為

C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基或苯基，其任意地經高至二個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₇ 環烷基及 C₁₋₃ 烷氧基中者所取代，或 Y 為羧酸或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或前藥；

(f) W 選自 O 或 NH；

(g) 虛線表示任意的雙鍵。

本發明提供該等具有通式 IV 之化合物：



其中：

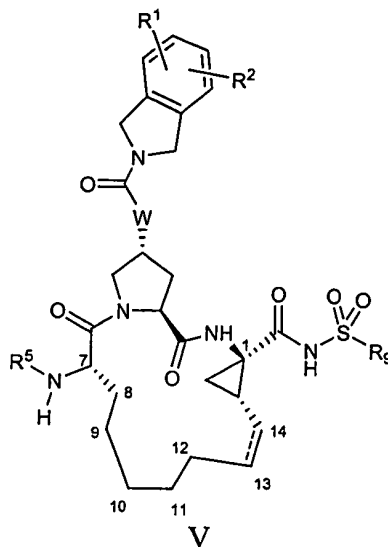
- (a) R¹ 和 R² 各自獨立地為 H、鹵基、氰基、羥基、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基；
- (b) R⁵ 為 C(O)OR⁸ 或 C(O)NHR⁸；
- (c) R⁸ 為 C₁₋₆ 烷基、C₅₋₆ 環烷基或 3-四氫呋喃基；
- (d) R⁹ 為 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₄ 環烷基或苯基，其任意地經高至二個選自鹵基、氰基、羥基、C₁₋₃ 烷基及 C₁₋₃ 烷氧基中者所取代；
- (e) R¹⁰ 和 R¹¹ 各自獨立地為 H、C₁₋₃ 烷基或 R¹⁰ 和 R¹¹

與他們所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

(f) W 選自 O 或 NH；和

(g) 虛線表示任意的雙鍵。

本發明提供該等具有通式 V 之化合物：



其中：

(a) R^1 和 R^2 各自獨立地為 H、鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

(b) R^5 為 $C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ ；

(c) R^8 為 C_{1-6} 烷基、 C_{5-6} 環烷基或 3-四氫呋喃基；

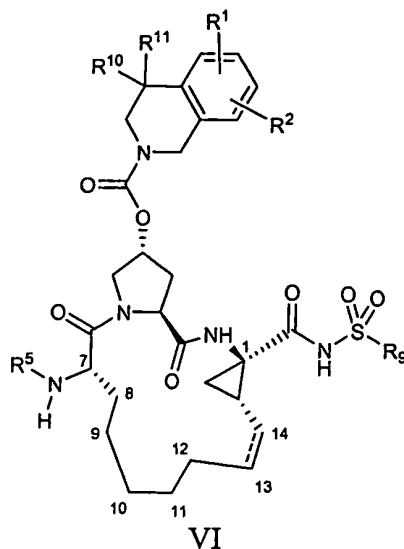
(d) R^9 為 C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 環烷基或苯基，其任意地經高至二個選自鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基中者所取代；

(e) R^{10} 和 R^{11} 各自獨立地為 H、 C_{1-3} 烷基或 C_{4-5} 環烷基；

(f) W 選自 O 或 NH；

(g) 虛線表示任意的雙鍵。

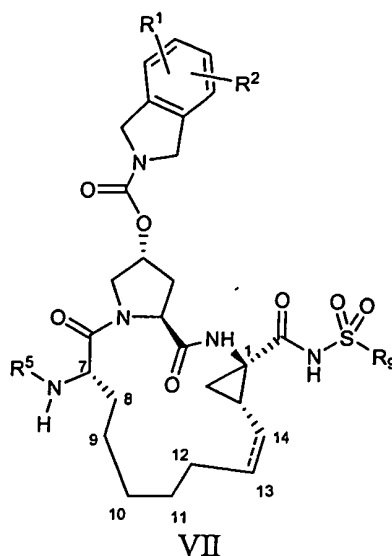
本發明提供該等具有通式 VI 之化合物：



其中：

- (a) R^1 和 R^2 各自獨立地為 H、鹵基、氟基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；
- (b) R^5 為 $C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ ；
- (c) R^8 為 C_{1-6} 烷基或 C_{5-6} 環烷基；
- (d) R^9 為 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 環烷基或苯基，其任意地經高至二個選自鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基中者所取代；
- (e) R^{10} 和 R^{11} 各自獨立地為 H、 C_{1-3} 烷基或 R^{10} 和 R^{11} 與他們所連接之碳一起形成環丙基或環丁基；
- (f) 虛線表示任意的雙鍵。

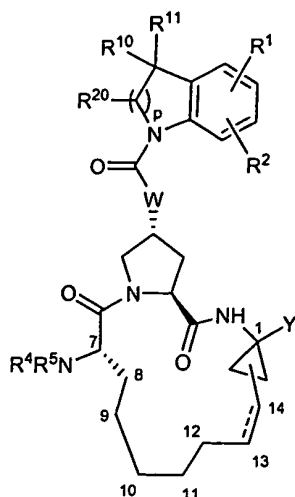
本發明提供該等具有通式 VII 之化合物：



其中：

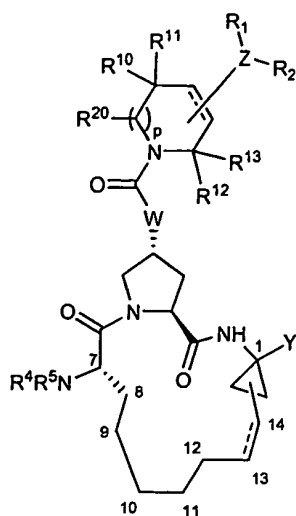
- (a) R^1 和 R^2 各自獨立地為 H、鹵基、氟基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；
- (b) R^5 為 $C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ ；
- (c) R^8 為 C_{1-6} 烷基或 C_{5-6} 環烷基；
- (d) R 為 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 環烷基或苯基，其任意地經高至二個選自鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基中者所取代；
- (e) 虛線表示任意的雙鍵。

本發明提供該等具有通式 VIII 之化合物：



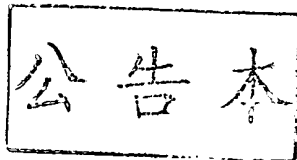
其中：

- (a) R^1 和 R^2 各自獨立地為 H、鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；
- (b) R^4 為 H；
- (c) R^5 為 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^8$ 或 $C(O)OR^8$ ；
- (d) R 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基或 3-四氫呋喃基；
- (e) Y 為式 $-C(O)NHS(O)R^9$ 的磺醯亞胺，其中 R^9 為 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或苯基，其任意地經高至二個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-3} 烷氧基中者所取代，或 Y 為羧酸或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或前藥；
- (f) R^{10} 和 R^{11} 各自獨立地為 H、 C_{1-3} 烷基或 R^{10} 和 R^{11} 與他們所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基；
- (g) R^{20} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_6 或 10 芳基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟



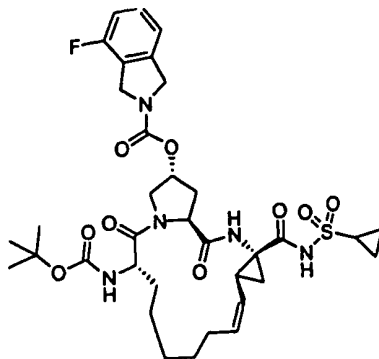
其中：

- (a) R^1 和 R^2 各自獨立地為 H、鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；
- (b) R^4 為 H；
- (c) R^5 為 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^8$ 或 $C(O)OR^8$ ；
- (d) R^8 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基或 3-四氫呋喃基；
- (e) Y 為式 $-C(O)NHS(O)R^9$ 的磺醯亞胺，其中 R^9 為 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或苯基，其任意地經高至二個選自鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及 C_{1-3} 烷氧基中者所取代，或 Y 為羧酸或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或前藥；
- (f) R^{10} 和 R^{11} 各自獨立地為 H、 C_{1-3} 烷基或 R^{10} 和 R^{11} 與他們所連接之碳一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基；
- (g) R^{20} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{4-10} 烷基環烷基、 C_6 或 10 芳基、羥基- C_{1-6} 烷基、任意經高至 5 個氟



十、申請專利範圍

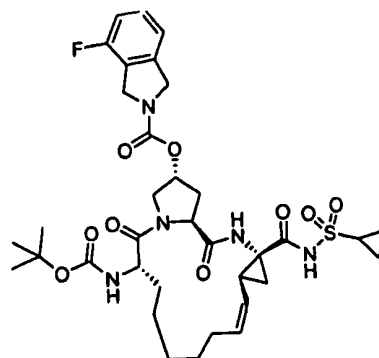
1. 一種具有下式之化合物，



或其醫藥上可接受的鹽。

2. 一種醫藥組成物，其包含：

- a) 具有下式之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽；和

- b) 一種醫藥上可接受的載體。

3. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備治療個體的肝炎 C 病毒感染之藥物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中達成持續的病毒反應。

5. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備治療個體的肝纖維化之藥物。

6. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製備增加具有肝炎 C 病毒感染之個體的肝功能之藥物。

7. 如申請專利範圍第 3、5 或 6 項之用途，其中該製備藥物係與核苷同系物共同使用。

8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該核苷同系物係選自利巴韋林 (ribavirin)、左韋林 (levovirin)、維拉麥得 (viramidine)、L-核苷和艾沙托托立賓 (isatoribine)。

9. 如申請專利範圍第 3、5 或 6 項之用途，其中該製備藥物係與每天口服投予約 400 毫克到約 3600 毫克之量的匹非尼度 (pirfenidone) 或匹非尼度同系物共同使用。

10. 如申請專利範圍第 3、5 或 6 項之用途，其中該製備藥物係與 NS5B RNA-依賴性 RNA 聚合酶抑制劑共同使用。

11. 如申請專利範圍第 3、5 或 6 項之用途，其中該製備藥物係與選自依那西普 (etanercept)、Infliximab (因福利美) 和艾達木單抗 (adalimumab) 之腫瘤壞死因子拮抗劑共同使用。

12. 如申請專利範圍第 3、5 或 6 項之用途，其中該藥物係與胸腺素- α 共同使用。

13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其中該胸腺素- α 以約 1.0 毫克到約 1.6 毫克之量每星期兩次皮下投予。

14. 如申請專利範圍第 3、5 或 6 項之用途，其中該

製備藥物係與干擾素- γ (IFN- γ) 共同使用。

15. 如申請專利範圍第 14 項之用途，其中 IFN- γ 以從約 10 微克到約 300 微克之量皮下投予。

16. 如申請專利範圍第 3、5 或 6 項之用途，其中該製備藥物係與干擾素- α (IFN- α) 共同使用。

17. 如申請專利範圍第 16 項之用途，其中 IFN- α 為以每 8 天至每 14 天一次之劑量間隔投予的單 PEG (30 kD-線性) -基化復合 IFN- α 。

18. 如申請專利範圍第 16 項之用途，其中 IFN- α 為以每 7 天一次之劑量間隔投予的單 PEG (30 kD-線性) -基化復合 IFN- α 。

19. 如申請專利範圍第 16 項之用途，其中 IFN- α 為干擾素 alfacon-1 復合 IFN- α 。

20. 如申請專利範圍第 3、5 或 6 項之用途，其中該製備藥物係與一種選自 3'-疊氮胸苷、2',3'-二脫氧肌苷、2',3'-二脫氧胞苷、2',3'-雙脫氫-2',3'-雙脫氧胸苷、孔碧維 (combivir)、阿巴卡韋 (abacavir)、阿地福韋 (adefovir dipoxil)、西多福韋 (cidofovir) 和肌苷單磷酸鹽去氫抑制劑之藥劑共同使用。