發明專利說明書

200536528

（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：94105620

※ 申請日期：94 2 24　　※IPC 分類：A61K 31/40

A61K 31/435

A61K 31/381, A61P 1/16

一、發明名稱：（中文/英文）

C 型肝炎病毒 NS3 蛋白酶之新穎抑制劑

NOVEL INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS NS3 PROTEASE

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：（中文/英文）

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路 2000 號

2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH, NEW JERSEY, 07033, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 12 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 史蒂芬 L 柏爵
   BOGEN, STEPHANE L.
2. 偉東 潘
   PAN, WEIDONG
3. 蘇玫 盧
   RUAN, SUMEI
4. 陳 凱文 X
   CHEN, KEVIN X.
5. 阿修克 阿羅莎龐
   ARASAPPAN, ASHOK
6. 史瑞肯斯 凡卡特拉門
   VENKATRAMAN, SRIKANTH
7. 拉薩 G 那爾
   NAIR, LATHA G.
8. 摩蘇米 聖尼吉羅西
   SANNIGRAHI, MOUSUMI
9. 弗瑞克 班奈特
   BENNETT, FRANK
10. 安尼爾 K 薩克森那
    SAKSENA, ANIL K.
11. F 喬治 恩喬治
    NJOROGE, F. GEORGE
12. 糜佑爾 M 吉利賈柏拉漢
    GIRIJAVALLABHAN, VIYYOOR M.

國　籍：（中文/英文）

1. 法國　FRANCE
2. 中國大陸　P.R.C.

3. 中國大陸 P.R.C.
4. 美國 U.S.A.
5. 印度 INDIA
6. 印度 INDIA
7. 印度 INDIA
8. 加拿大 CANADA
9. 英國 UNITED KINGDOM
10. 美國 U.S.A.
11. 美國 U.S.A.
12. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004 年 02 月 27 日；60/548,251

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎C型肝炎病毒("HCV")蛋白酶抑制劑，含有一或多種此種抑制劑之醫藥組合物，製備此種抑制劑之方法，及使用此種抑制劑以治療C型肝炎及相關病症之方法。本發明另外揭示新穎化合物作為HCV NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶之抑制劑。本申請案係請求得自2004年2月27日提出申請之美國臨時專利申請案序號60/548,251之優先權。

【先前技術】

C型肝炎病毒(HCV)為(+)-有意義單股RNA病毒，其已被牽連為非A型、非B型肝炎(NANBH)中之主要病因劑，特別是在血液有關聯之NANBH(BB-NANBH)中(參閱國際專利申請案公報案號WO 89/04669與歐洲專利申請案公報案號EP 381 216)。NANBH係與其他類型之病毒所引致之肝病有區別，譬如A型肝炎病毒(HAV)、B型肝炎病毒(HBV)、δ型肝炎病毒(HDV)、巨細胞病毒(CMV)及愛氏噸-巴爾(Epstein-Barr)病毒(EBV)，以及其他肝病形式，譬如酒精中毒與原發性膽硬化。

最近，多肽處理與病毒複製所必須之HCV蛋白酶已被確認、無性繁殖及表現(參閱，例如美國專利5,712,145)。此種大約3000胺基酸之多蛋白，從胺基末端至羧基末端，係含有殼包核酸蛋白質(C)、包膜蛋白質(E1與E2)及數種非結構性蛋白質(NS1, 2, 3, 4a, 5a及5b)。NS3為大約68 kda蛋白質，被HCV基因組之大約1893個核苷酸編碼，且具有兩個獨特功

能部位：(a)絲胺酸蛋白酶功能部位，包含大約200個N-末端胺基酸；與(b)RNA依賴性ATPase功能部位在蛋白質之C-末端處。由於蛋白質順序、整體三次元結構及催化作用機制上之類似性，故NS3蛋白酶被認為是胰凝乳蛋白酶原族群之一個成員。其他似胰凝乳蛋白酶原酵素為彈性蛋白酶、Xa因子、凝血酶、胰蛋白酶、血纖維蛋白溶酶、尿激酶、tPA及PSA。HCV NS3絲胺酸蛋白酶係負責多肽(多蛋白)在NS3/NS4a、NS4a/NS4b、NS4b/NS5a及NS5a/NS5b接合處之蛋白水解，且因此負責在病毒複製期間產生四種病毒蛋白質。這已使得HCV NS3絲胺酸蛋白酶成為抗病毒化學療法之吸引人之標的。本發明化合物可抑制此種蛋白酶。其亦可調制C型肝炎病毒(HCV)多肽之處理。

已測定出NS4a蛋白質，一種大約6 kda之多肽，係為NS3之絲胺酸蛋白酶活性之輔因子。NS3/NS4a接合處藉由NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶之自動分裂係以分子內方式(意即順式)發生，然而其他分裂位置係以分子間方式(意即反式)進行。

HCV蛋白酶之天然分裂位置之分析，揭發半胱胺酸存在於P1處，而絲胺酸存在於P1'處，且此等殘基係在NS4a/NS4b、NS4b/NS5a及NS5a/NS5b接合處嚴格地保守。NS3/NS4a接合處含有蘇胺酸在P1處，與絲胺酸在P1'處。NS3/NS4a處之Cys→ Thr取代被主張係負責此接合處之順式處理之要求條件，而非反式。參閱，例如Pizzi等人(1994) Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 91：888-892，Failla等人(1996)折疊與設計1：35-42。

NS3/NS4a分裂位置亦比其他位置較容許致突變。參閱，例如Kollykhalov等人(1994) J. Virol. 68： 7525-7533。亦已發現在分裂位置上游區域中之酸性殘基係為有效分裂所需要。參閱，例如Komoda等人(1994) J. Virol. 68： 7351-7357。

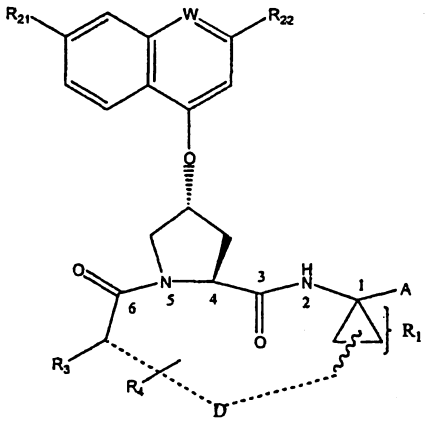
已經報告之HCV蛋白酶抑制劑，包括抗氧化劑(參閱國際專利申請案公報案號WO 98/14181)、某些肽與肽類似物(參閱國際專利申請案公報案號WO 98/17679，Landro等人(1997) Biochem. 36： 9340-9348，Ingallinella等人(1998) Biochem. 37： 8906-8914，Llinas-Brunet等人(1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 1713-1718)、以70-胺基酸多肽也葛林c (eglin c)為基礎之抑制劑(Martin等人(1998) Biochem. 37： 11459-11468)，親和力抑制劑，選自人類胰分泌胰蛋白酶抑制劑(hPSTI-C3)與微小物體存庫(MBip)(Dimasi等人(1997) J. Virol. 71： 7461-7469)，cV_HE2("駱駝化"可變功能部位抗體片段)(Martin等人(1997) Protein Eng. 10： 607-614)及α1-抗胰凝乳蛋白酶原(ACT)(Elzouki等人(1997) J. Hepat. 27： 42-28)。經設計以選擇性地破壞C型肝炎病毒RNA之核糖酵素最近已被揭示(參閱*BioWorld Today* 9(217)： 4 (1998年11月10日))。

亦參考PCT公報案號1998年4月30日公告之WO 98/17679 (Vertex醫藥公司)；1998年5月28日公告之WO 98/22496 (F. Hoffmann-La Roche AG)；及1999年2月18日公告之WO 99/07734 (Boehringer Ingelheim Canada公司)。

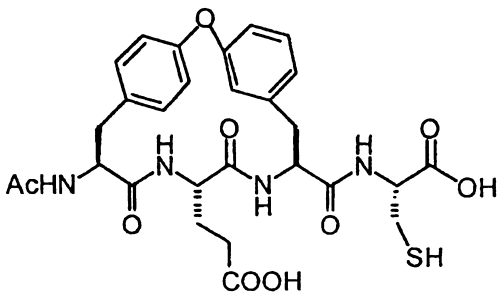
HCV係牽連肝硬化及誘發肝細胞癌。對於患有HCV感染之病患之預後，目前是很貧乏的。HCV感染比其他肝炎形

式更難以治療，此係由於缺乏與HCV感染有關聯之免疫或緩解所致。目前資料顯示，肝硬化診斷後第四年低於50%之存活率。被診斷患有局部可切除肝細胞癌之病患具有10-30%之五年存活率，然而患有局部不可切除肝細胞癌者具有低於1%之五年存活率。

參考WO 00/59929 (US 6,608,027，讓受人：Boehringer Ingelheim (Canada)公司；2000年10月12日公告)，其係揭示下式肽衍生物：

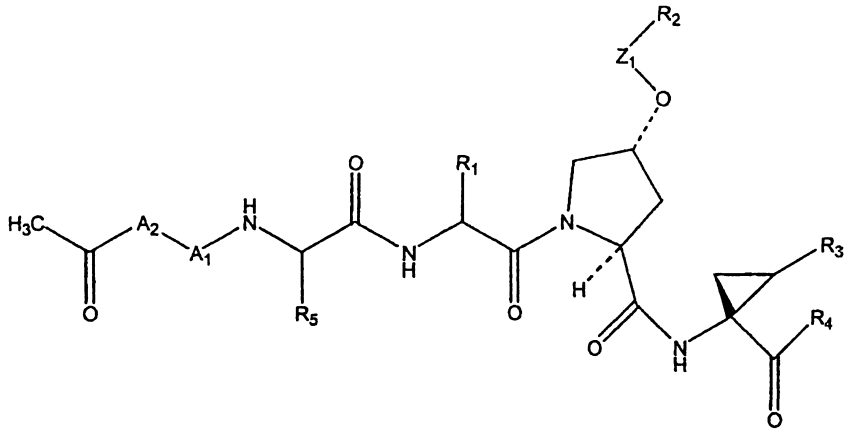


參考A. Marchetti等人，*Synlett*, S1, 1000-1002 (1999)，其係描述HCV NS3蛋白酶抑制劑之雙環狀類似物之合成。其中所揭示之一種化合物具有下式：

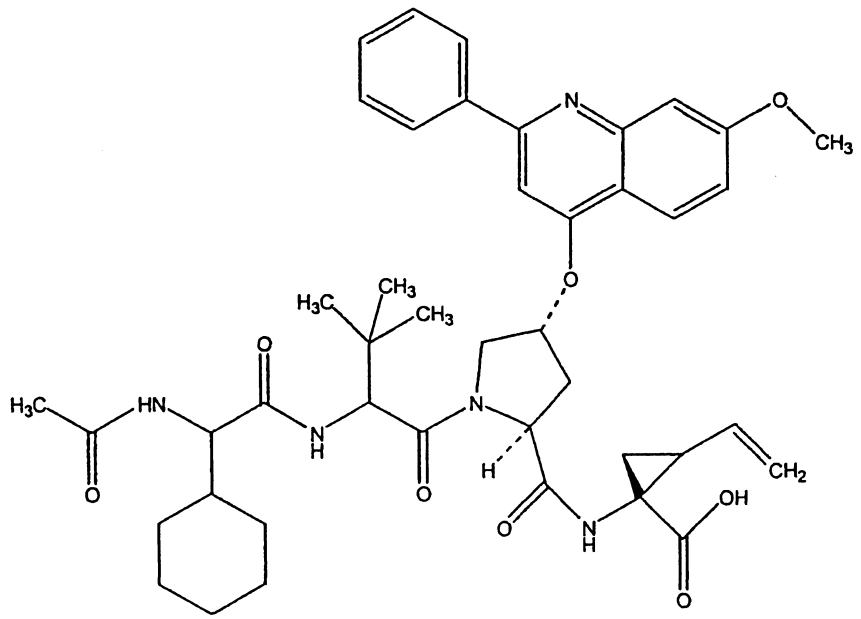


亦參考W. Han等人，*Bioorganic & Medicinal Chem. Lett*, (2000) 10, 711-713，其係描述含有烯丙基與乙基官能基之某些α-酮醯胺、α-酮酯類及α-二酮類之製備。

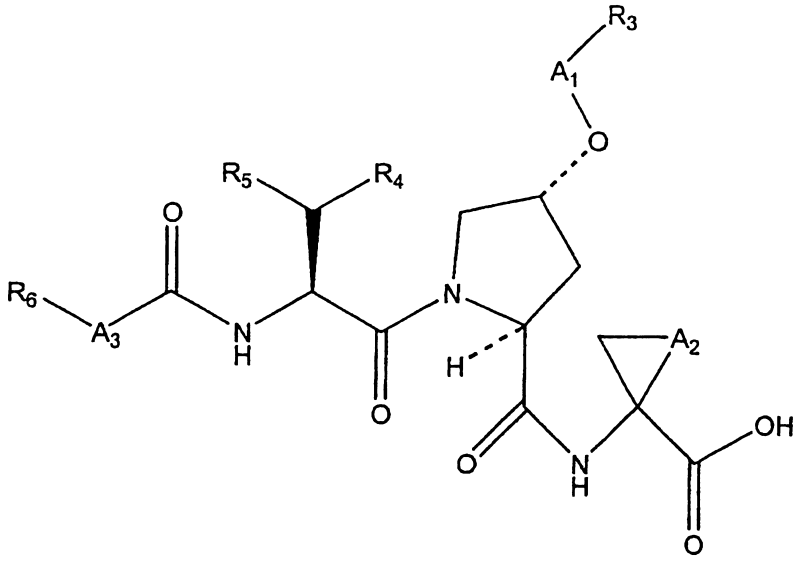
亦參考 WO 00/09558（讓受人：Boehringer Ingelheim 有限公司；2000 年 2 月 24 日公告），其係揭示下式肽衍生物：



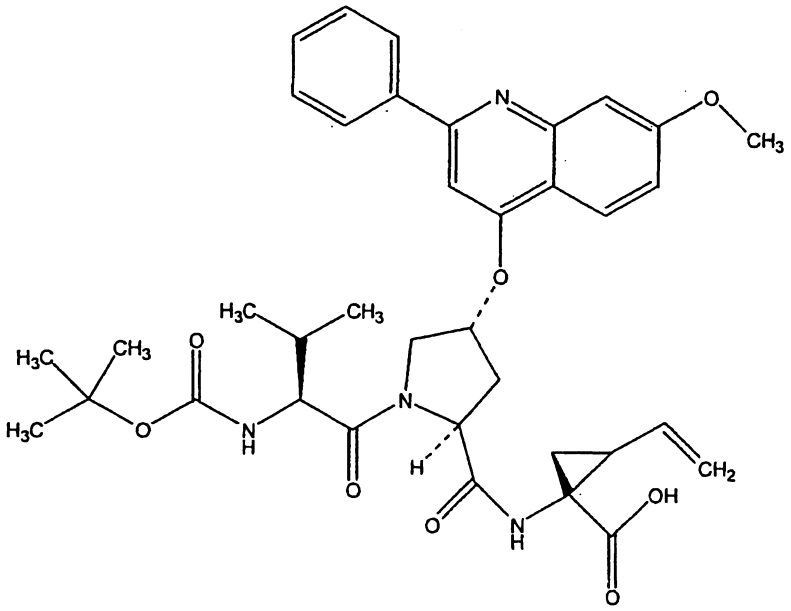
其中各種構件係定義於其中。該系列之一種說明性化合物為：



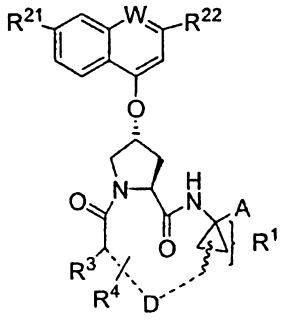
亦參考 WO 00/09543（讓受人：Boehringer Ingelheim 有限公司；2000 年 2 月 24 日公告），其係揭示下式肽衍生物：



其中各種構件係定義於其中。該系列之一種說明性化合物為：



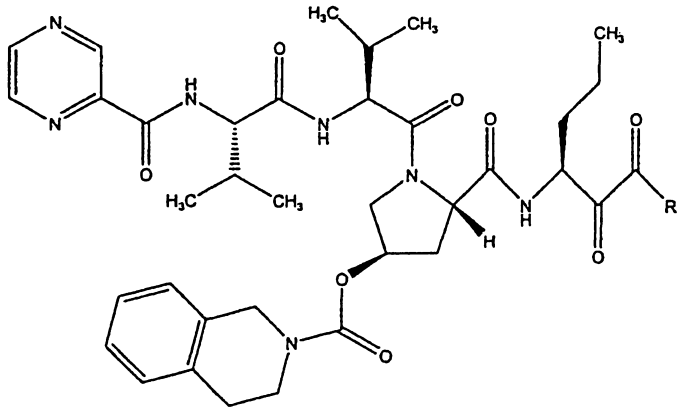
亦參考 U.S. 6,608,027 (Boehringer Ingelheim, Canada)，其係揭示以下類型之NS3蛋白酶抑制劑：



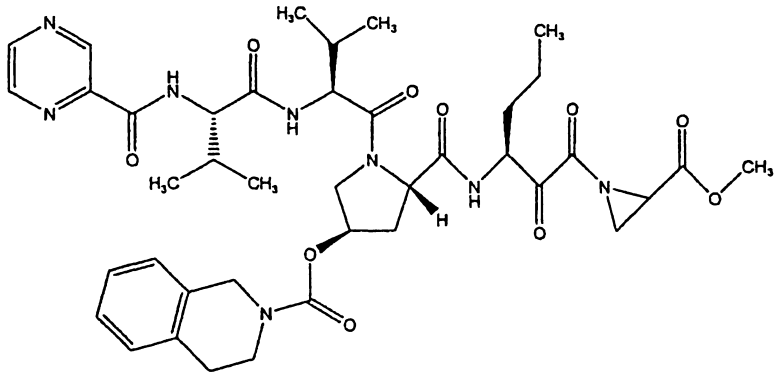
其中各種部份基團係定義於其中。

C型肝炎之現行療法包括干擾素-α (INFα)，及使用三唑核苷與干擾素之組合療法。參閱，例如Beremguer等人(1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2)：98-112。此等療法遭遇到低持續回應率及頻繁之副作用。參閱，例如Hoofnagle等人(1997) N. Engl. J. Med. 336：347。目前，無疫苗可用於HCV感染。

進一步參考WO 01/74768(讓受人：Vertex醫藥公司)，2001年10月11日公告，其係揭示某些下列通式化合物(R係定義於其中)作為C型肝炎病毒之NS3-絲胺酸蛋白酶抑制劑：



前文所提及之WO 01/74768中所揭示之一種特定化合物具有下式：



PCT公報WO 01/77113；WO 01/081325；WO 02/08198；WO 02/08256；WO 02/08187；WO 02/08244；WO 02/48172；

WO 02/08251；及2002年1月18日提出申請之待審美國專利申請案序號10/052,386，係揭示各種類型之肽及/或其他化合物，作為C型肝炎病毒之NS-3絲胺酸蛋白酶抑制劑。此等申請案之揭示內容均併於本文供參考。

仍需要關於HCV感染之新穎治療藥品與療法。仍需要可用於治療或預防或改善C型肝炎之一或多種病徵之化合物。

仍需要治療或預防或改善C型肝炎之一或多種病徵之方法。

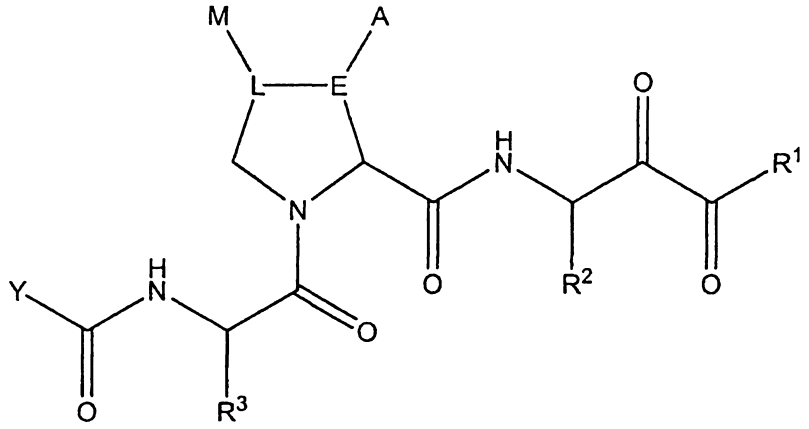
仍需要使用本文中所提供之化合物調制絲胺酸蛋白酶活性之方法，特別是HCV NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶。

仍需要使用本文中所提供之化合物調制HCV多肽處理之方法。

【發明內容】

於本發明之許多具體實施例中，其係提供新穎種類之HCV蛋白酶抑制劑，含有一或多種化合物之醫藥組合物，製備包含一或多種此種化合物之醫藥配方之方法，及使用一或多種此種化合物或一或多種此種配方，治療或預防HCV或改善C型肝炎之一或多種病徵之方法。亦提供調制HCV多肽與HCV蛋白酶之交互作用之方法。在本文所提供之化合物中，會抑制HCV NS3/NS4a絲胺酸蛋白酶活性之化合物為較佳。本發明係揭示化合物，或該化合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物及外消旋物，或該化合物之藥學上可接受之鹽、溶劑合

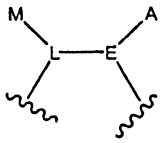
物或酯，該化合物具有結構式1中所示之一般結構：



式I

其中：

R^1為H、OR^8、NR^9R^{10}或CHR^9R^{10}，其中R^8、R^9及R^{10}可為相同或不同，各獨立選自包括H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、雜烷基-、雜芳基-、環烷基-、雜環基-、芳烷基-及雜芳烷基；A與M可為相同或不同，各獨立選自R、OR、NHR、NRR'、SR、SO_2R及鹵基；或A與M係互相連接，以致使上文式I中所示之部份基團：



係形成無論是三,四,六,七或八-員環烷基、四至八-員雜環基、六至十-員芳基或五至十-員雜芳基；

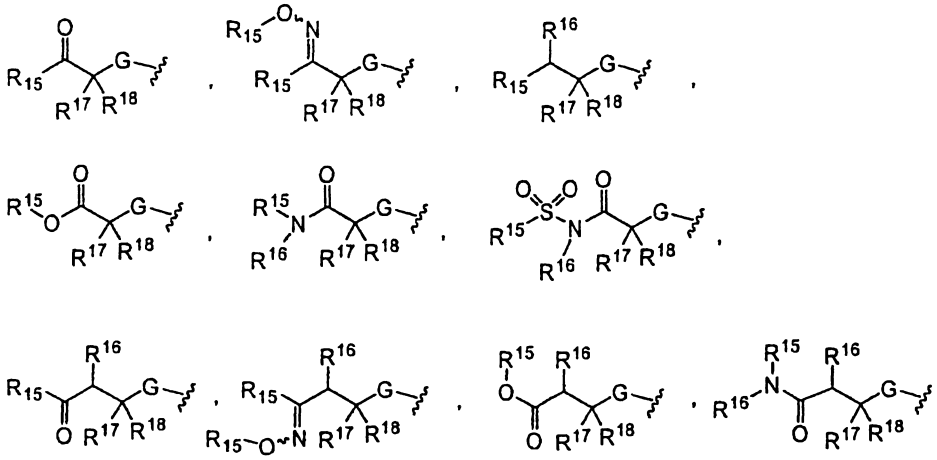
E為C(H)或C(R)；

L為C(H)、C(R)、$CH_2C(R)$或$C(R)CH_2$；

R、R'、R^2及R^3可為相同或不同，各獨立選自包括H、烷基-、烯基-、炔基-、環烷基-、雜烷基-、雜環基-、芳基-、雜芳基-、(環烷基)烷基-、(雜環基)烷基-、芳基-烷基-及雜

芳基-烷基-；或者，NRR'中之R與R'係互相連接，以致使NRR'形成四至八-員雜環基；

且Y係選自下列部份基團：

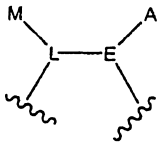


其中G為NH或O；且R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}可為相同或不同，各獨立選自包括H、烷基、雜烷基、烯基、雜烯基、炔基、雜炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，或者R^{15}與R^{16}係互相連接，以形成四至八-員環烷基、雜芳基或雜環基結構，且同樣地，獨立地，R^{17}與R^{18}係互相連接，以形成三至八-員環烷基或雜環基；

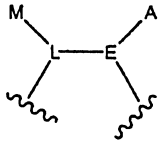
其中各該烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基可為未經取代，或視情況獨立被一或多個部份基團取代，取代基選自包括：羥基、烷氧基、芳氧基、硫基、烷硫基、芳基硫基、胺基、醯胺基、烷胺基、芳胺基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、磺醯胺基、烷基、芳基、雜芳基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、酮基、羧基、烷氧羰基、羧醯胺基、烷氧羰基胺基、烷氧羰基氧基、烷基脲基、芳基脲基、鹵基、氰基及硝基。

上文所指之陳述，"A與M係互相連接，以致使上文式I

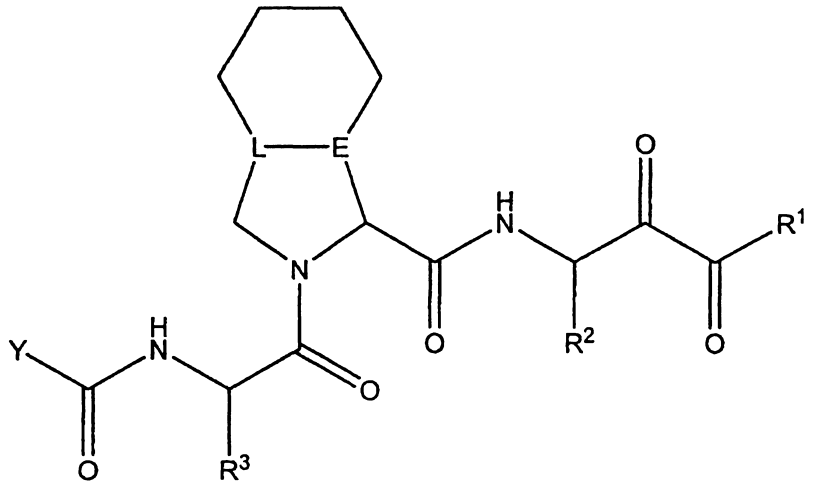
中所示之部份基團：



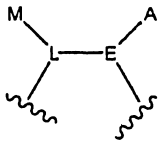
係形成無論是三,四,六,七或八-員環烷基、四至八-員雜環基、六至十-員芳基或五至十-員雜芳基"，可如下述在非限制性事項中說明。因此，例如，在A與M係連接以致使上文式I中所示之部份基團：



形成六員環烷基(環己基)之情況中，式I可描繪如下：



當上文部份基團中所示之A與M：



係連接而形成三,四,七或八-員環烷基、四至八-員雜環基、六至十-員芳基或五至十-員雜芳基時，具有此藝之一般技術者將明瞭可達成式I之類似描述。

上文陳述："或者，R^{15}與R^{16}係互相連接，以形成四至八-員環烷基、雜芳基或雜環基結構，且同樣地，獨立地，R^{17}

與R^{18}係互相連接，以形成三至八-員環烷基或雜環基"，係意謂下述可能性：(i)R^{15}與R^{16}係連接而形成環狀結構，然而R^{17}與R^{18}則否；與(ii)R^{17}與R^{18}係連接而形成環狀結構。兩種可能性彼此無關。

於上文所指之R、R'、R^2及R^3定義中，較佳烷基係由一至十個碳原子所製成，較佳烯基或炔基係由二至十個碳原子所製成，較佳環烷基係由三至八個碳原子所製成，而較佳雜烷基、雜芳基或雜環烷基具有一至六個氧、氮、硫或磷原子。

以式I表示之化合物，本身或併用本文中所揭示之一或多種其他適當藥劑，可用於治療疾病，例如HCV、HIV、AIDS(後天免疫不全徵候簇)及相關病症，以及調制C型肝炎病毒(HCV)蛋白酶之活性，，預防HCV，或改善C型肝炎之一或多種病徵。此種調制、治療、預防或改善，可以本發明化合物以及包含此種化合物之醫藥組合物或配方達成。不受限於理論，咸認HCV蛋白酶可為NS3或NS4a蛋白酶。本發明化合物可抑制此種蛋白酶。其亦可調制C型肝炎病毒(HCV)多肽之處理。

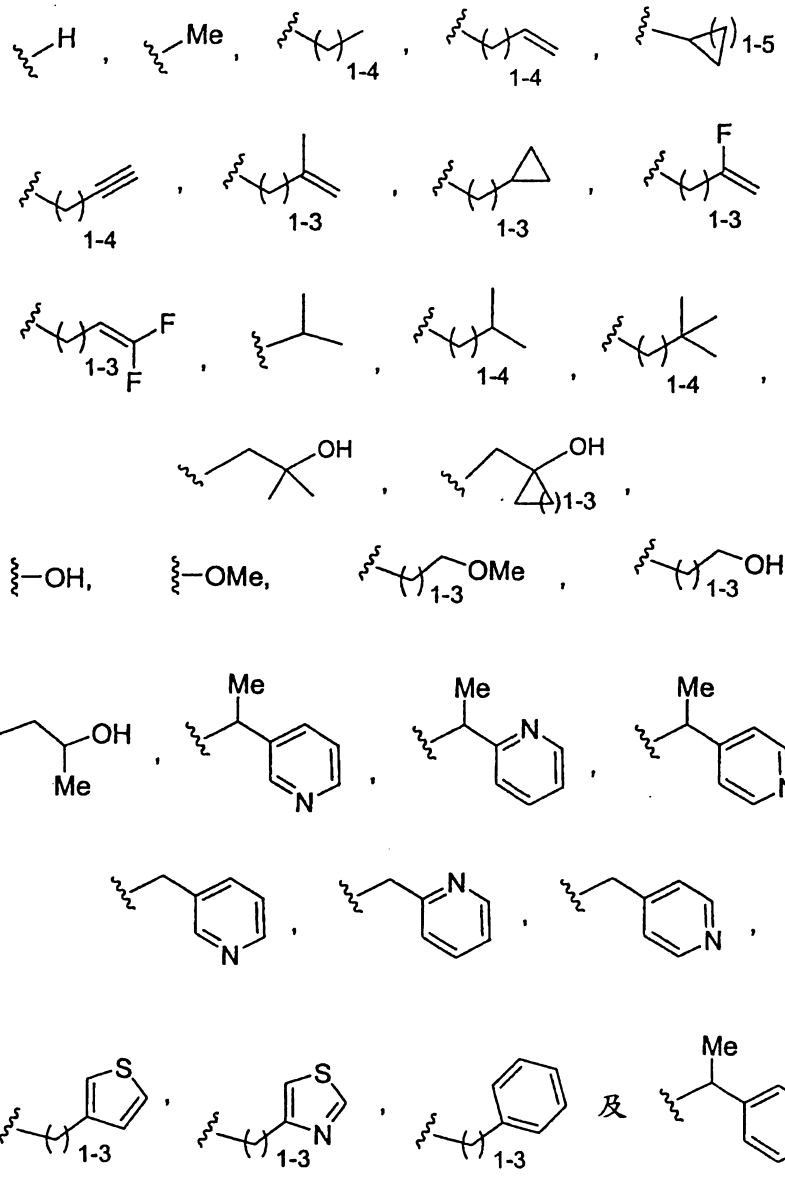
詳細說明

於一項具體實施例中，本發明係揭示以結構式1表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或酯，其中各種部份基團均如上文定義。

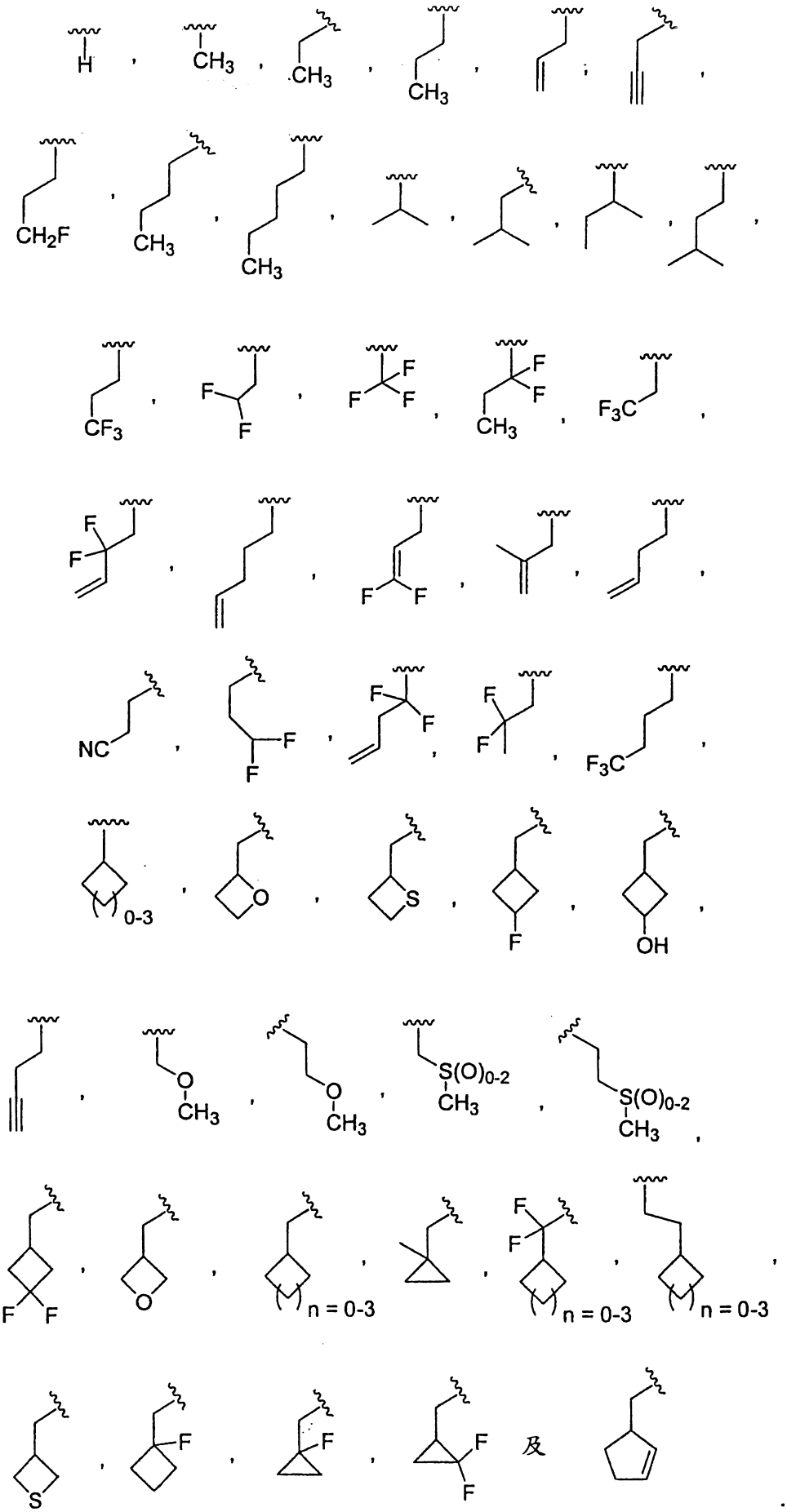
於另一項具體實施例中，R^1為NR^9R^{10}，，且R^9為H，R^{10}為H或R^{14}，其中R^{14}為H、烷基、芳基、雜烷基、雜芳基、

環烷基、烷基-芳基、烷基-雜芳基、芳基-烷基、烯基、炔基或雜芳基-烷基。

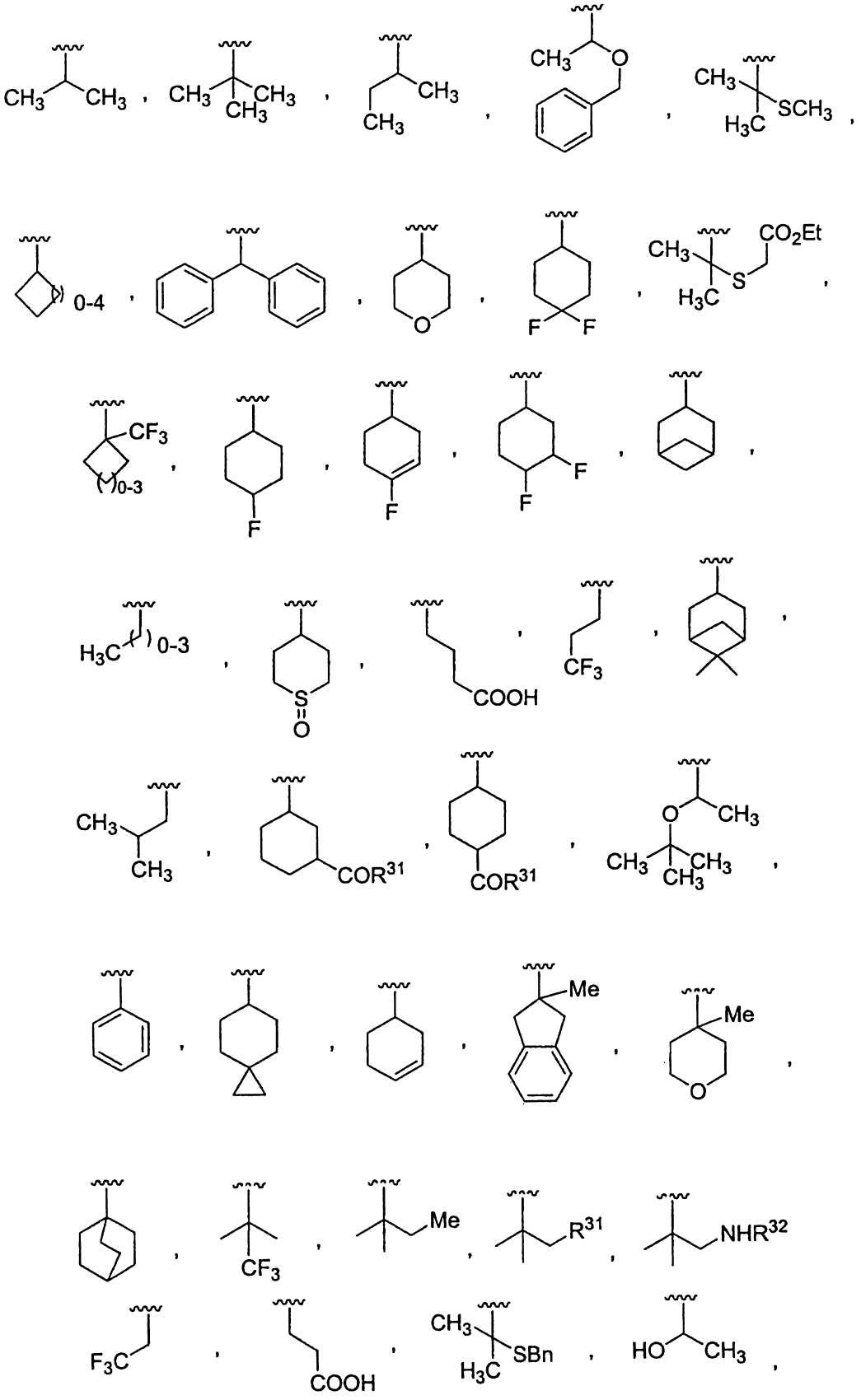
於另一項具體實施例中，R^{14}係選自包括：

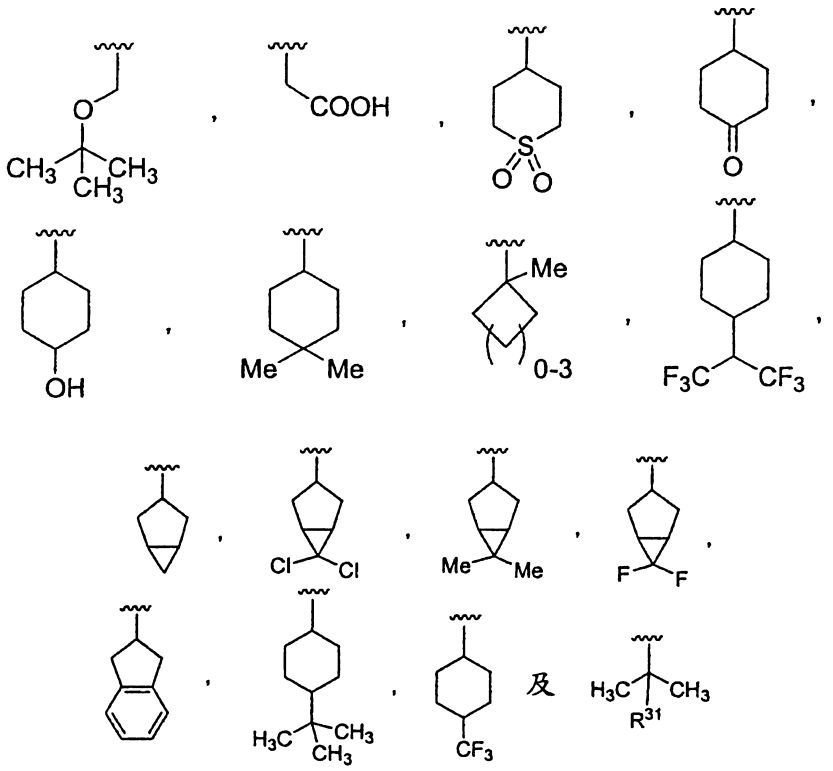


於另一項具體實施例中，R^2係選自包括下列部份基團：


H
CH3
CH3
CH3
CH2F
CH3
CH3
CF3
F
F
F
F
F
CH3
F3C
F
F
F
F
NC
F
F
F
F
F
F3C
0-3
O
S
F
OH
O
CH3
O
CH3
S(O)0-2
CH3
S(O)0-2
CH3
F
F
O
n = 0-3
F
F
n = 0-3
n = 0-3
S
F
F
F
F
及

於另一項具體實施例中，R^3係選自包括：

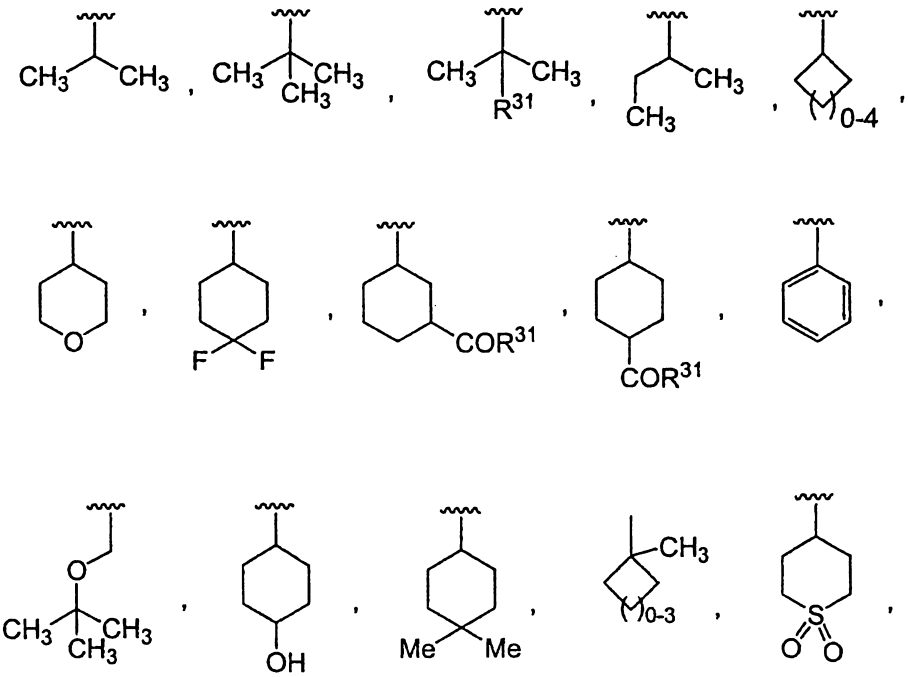


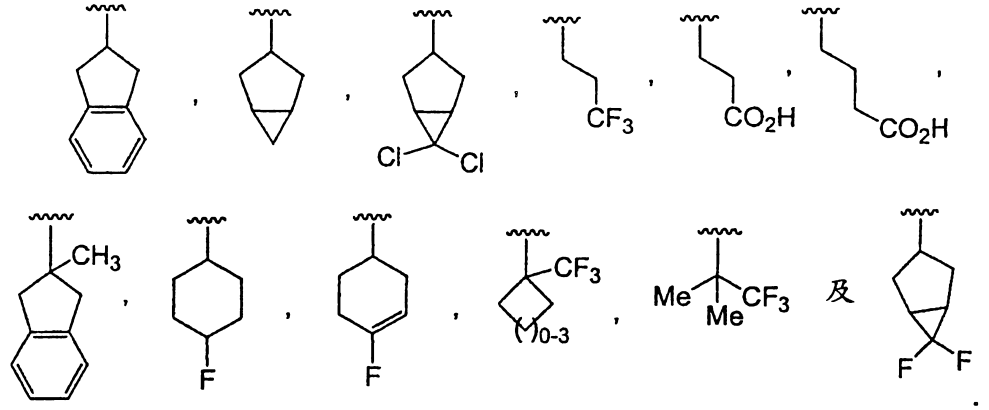


其中 R^{31} 為 OH 或 O-烷基；且

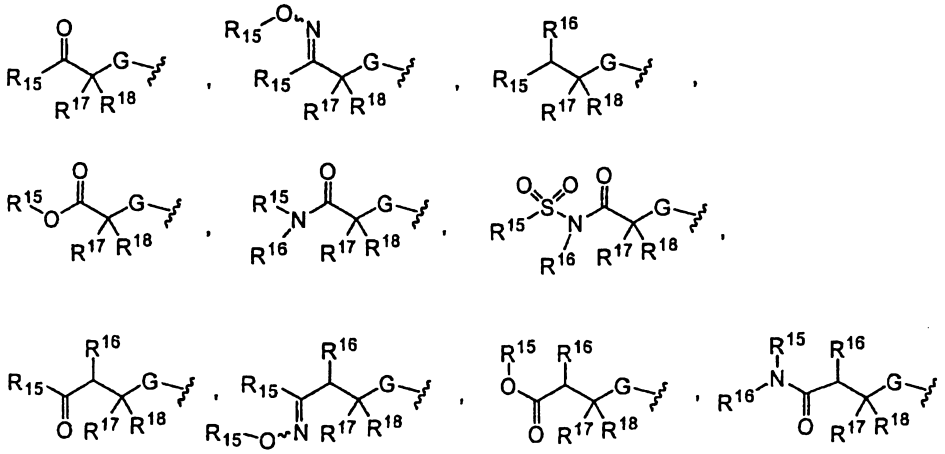
R^{32} 為 H、$C(O)CH_3$、C(O)OtBu 或 C(O)N(H)tBu。

於另一項具體實施例中，R^3 係選自包括下列部份基團：





於另一項具體實施例中，Y係選自下列部份基團：



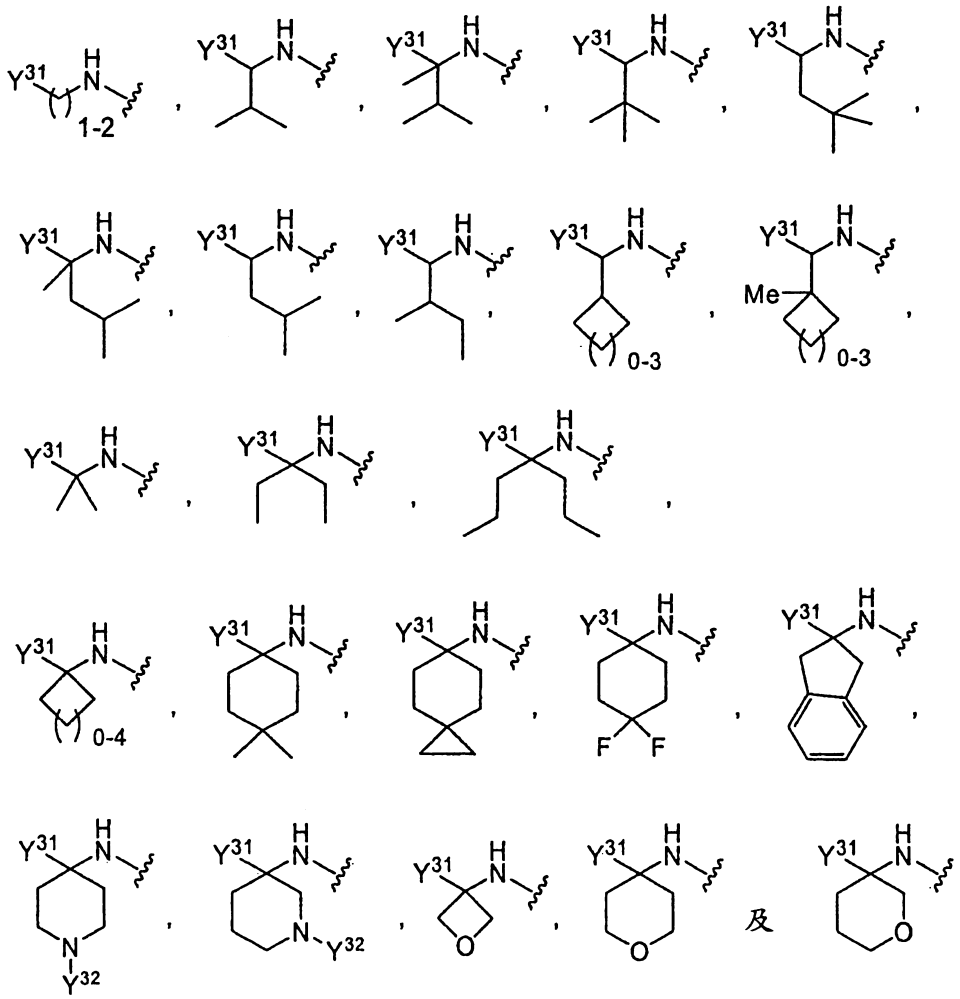
其中G為NH或O；且R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}可為相同或不同，各獨立選自包括H、烷基、雜烷基、烯基、雜烯基、炔基、雜炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，或者R^{15}與R^{16}係互相連接，以形成四至八-員環烷基、雜芳基或雜環基結構，且同樣地，獨立地，R^{17}與R^{18}係互相連接，以形成三至八-員環烷基或雜環基；

其中各該烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基可為未經取代，或視情況獨立被一或多個部份基團取代，取代基選自包括：羥基、烷氧基、芳氧基、硫基、烷硫基、芳基硫基、胺基、醯胺基、烷胺基、芳胺基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、磺醯胺基、烷基、芳基、雜芳基、烷基磺醯胺基、

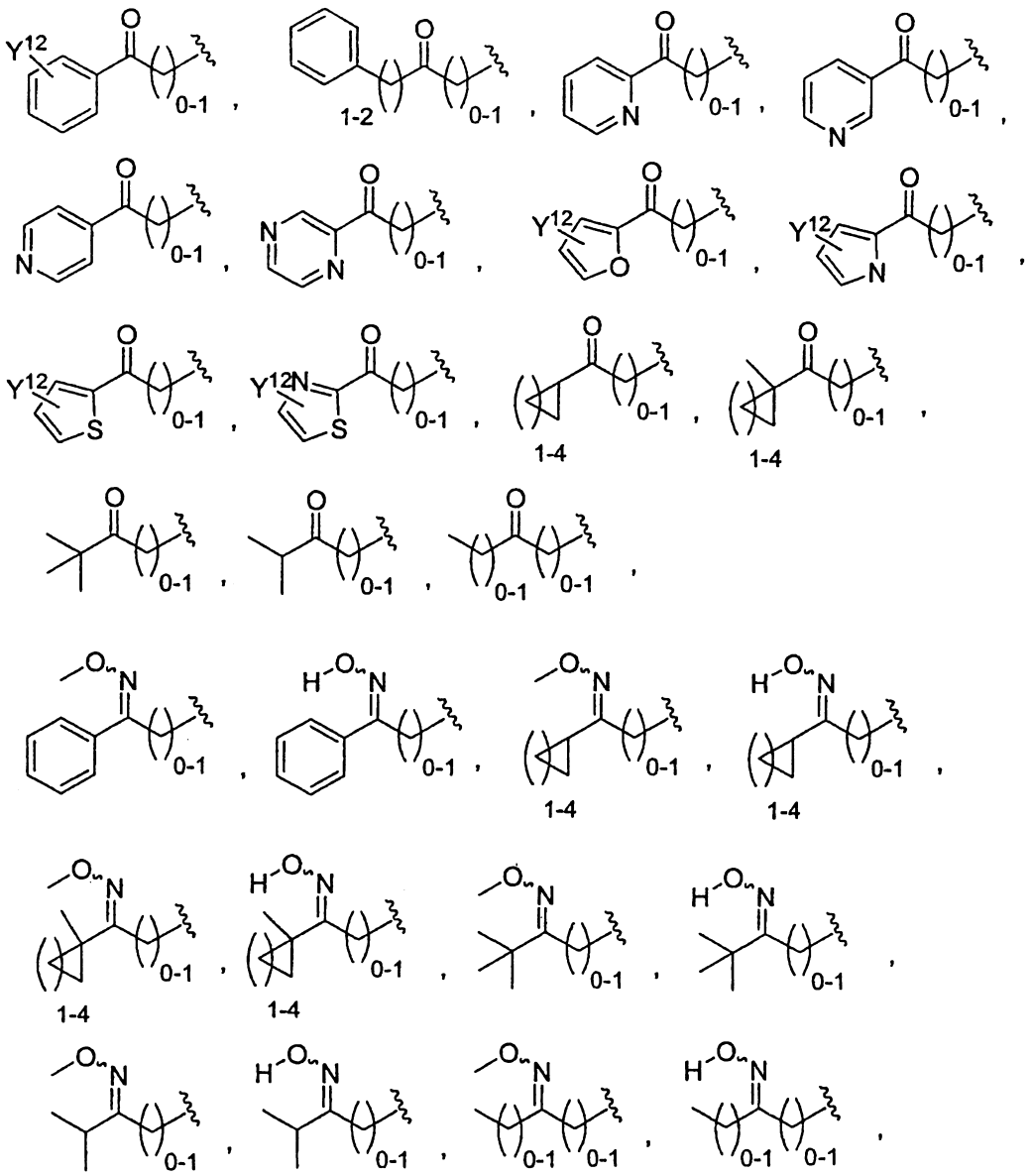
芳基磺醯胺基、酮基、羧基、烷氧羰基、羧醯胺基、烷氧羰基胺基、烷氧羰基氧基、烷基脲基、芳基脲基、鹵基、氰基及硝基。

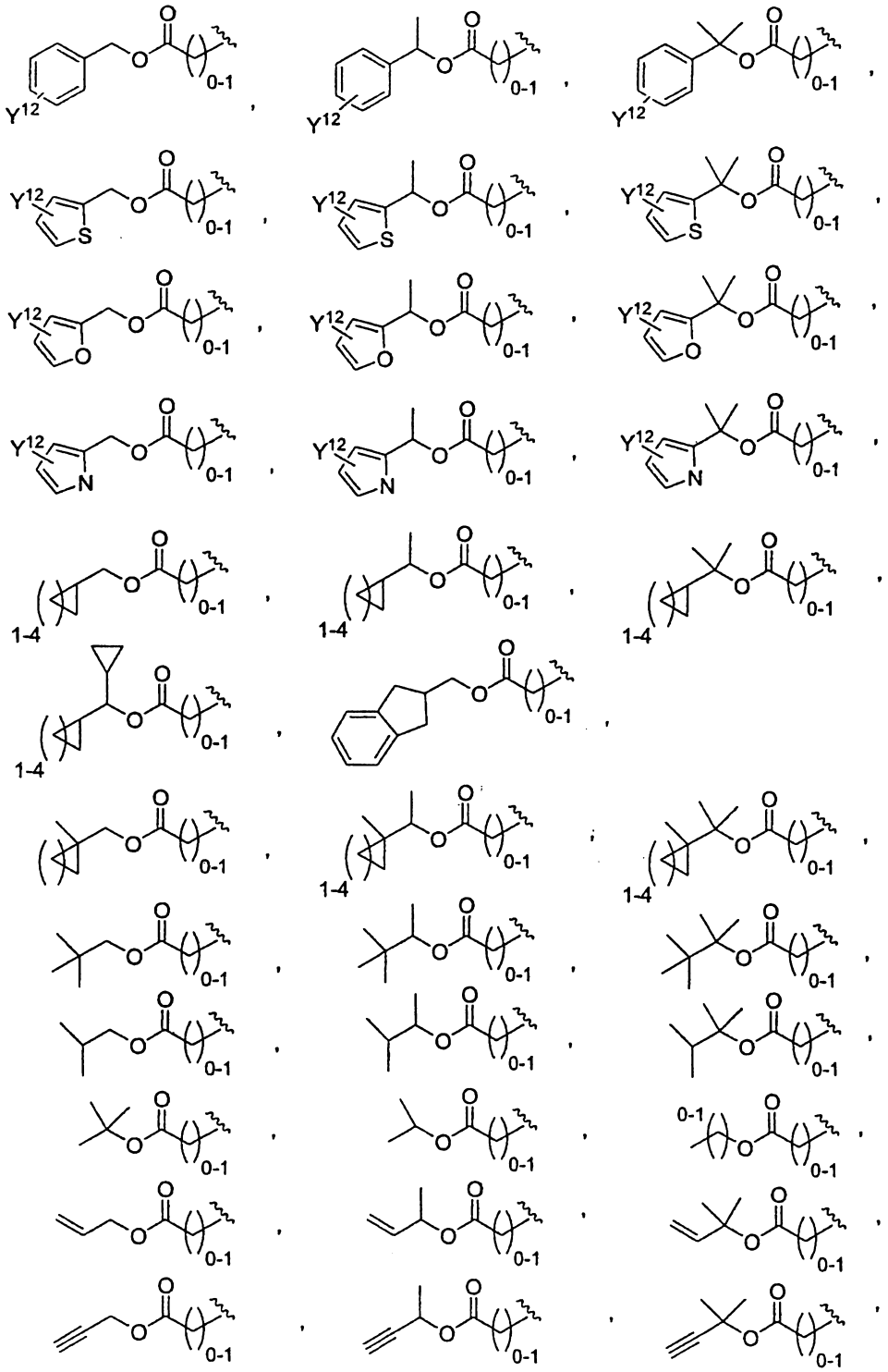
於另一項具體實施例中，G為NH。

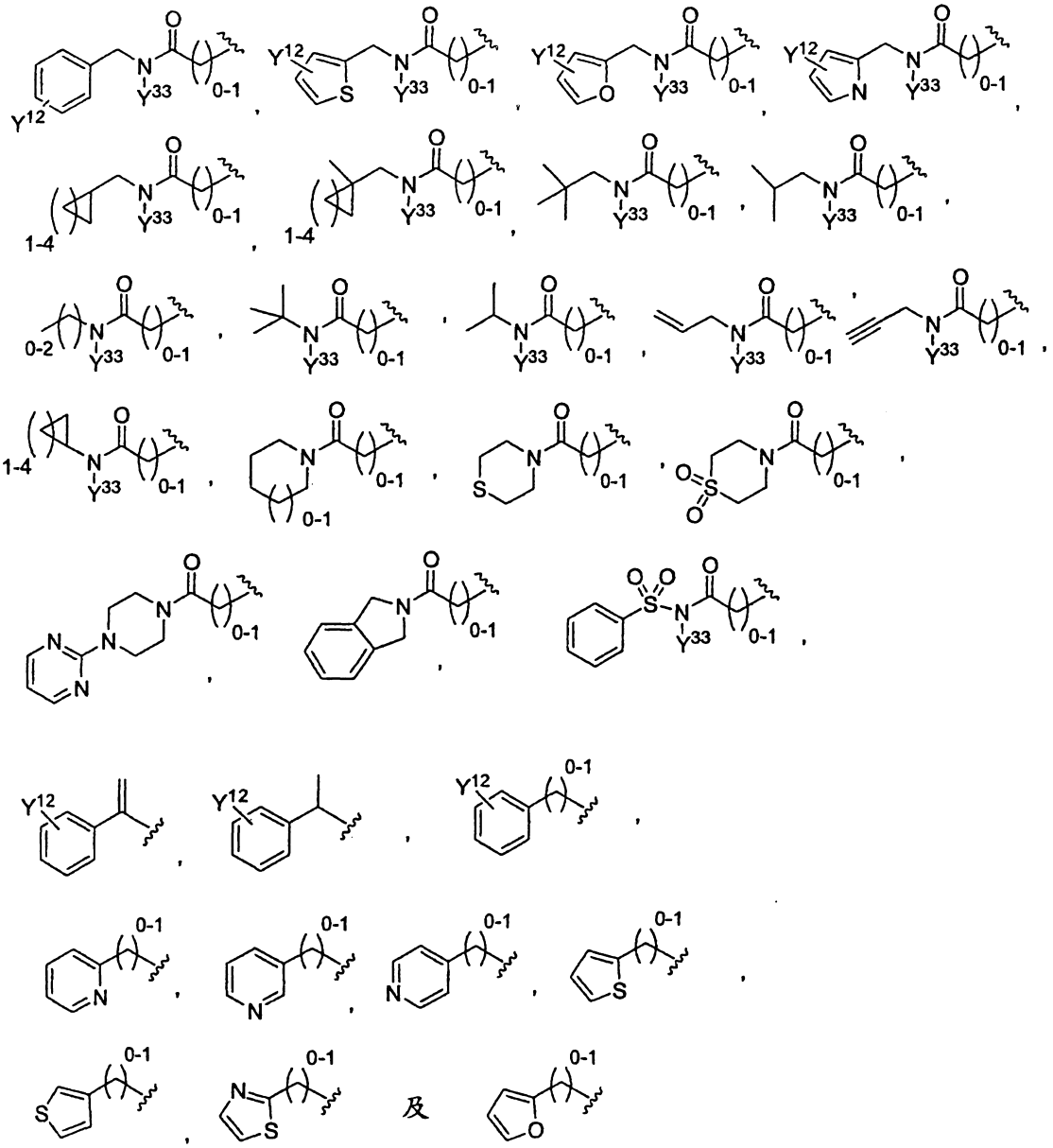
於另一項具體實施例中，Y係選自包括：



其中Y^{31}係選自包括：

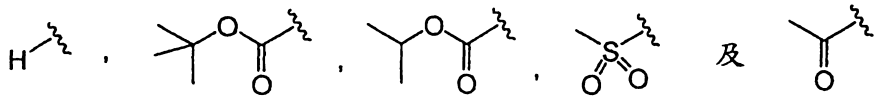




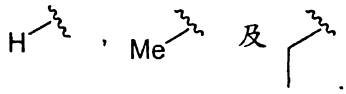


及

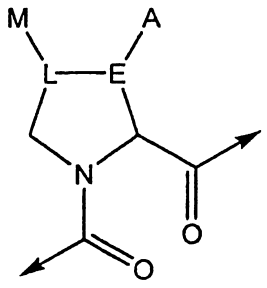
Y^{32}係選自包括：



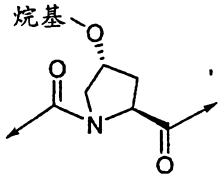
且Y^{12}係選自包括H、CO_2H、CO_2Me、OMe、F、Cl、Br、NH_2、$N(H)S(O_2)CH_3$、$N(H)C(O)CH_3$、NO_2、NMe_2、$S(O_2)NH_2$、CF_3、Me、OH、OCF_3及$C(O)NH_2$，且Y^{33}係選自包括：

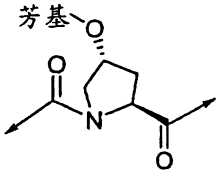


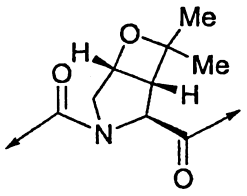
於另一項具體實施例中，部份基團：

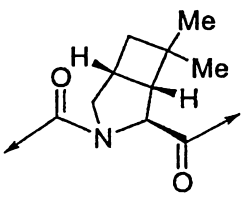


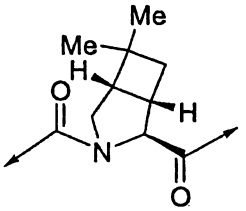
係選自下列結構：

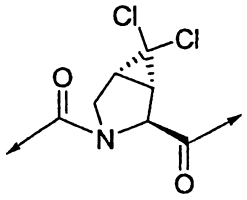

烷基
O
O
N
O

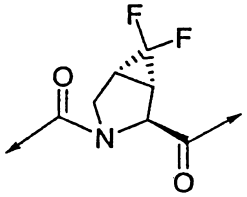

芳基
O
O
N
O

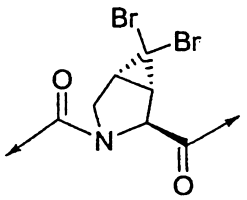

Me
O
H
Me
H
O
N
O

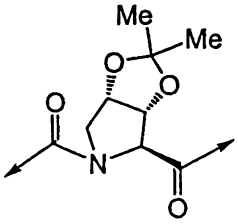

Me
O
H
Me
H
O
N
O

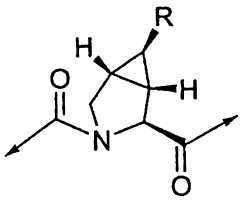

Me
Me
O
H
H
O
N
O

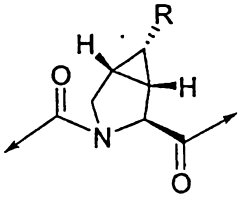

Cl
Cl
O
O
N
O

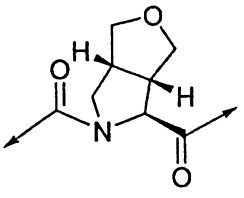

F
F
O
O
N
O

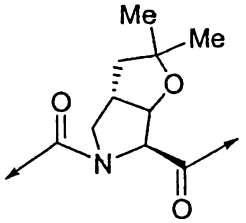

Br
Br
O
O
N
O

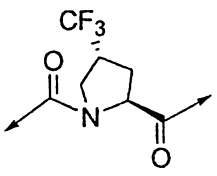

Me
Me
O
O
O
N
O

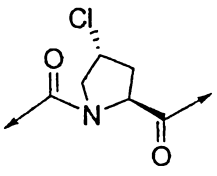

R
H
O
H
N
O

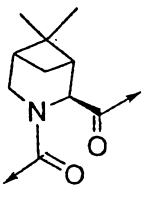

R
H
O
H
N
O

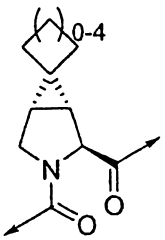

O
H
O
H
N
O

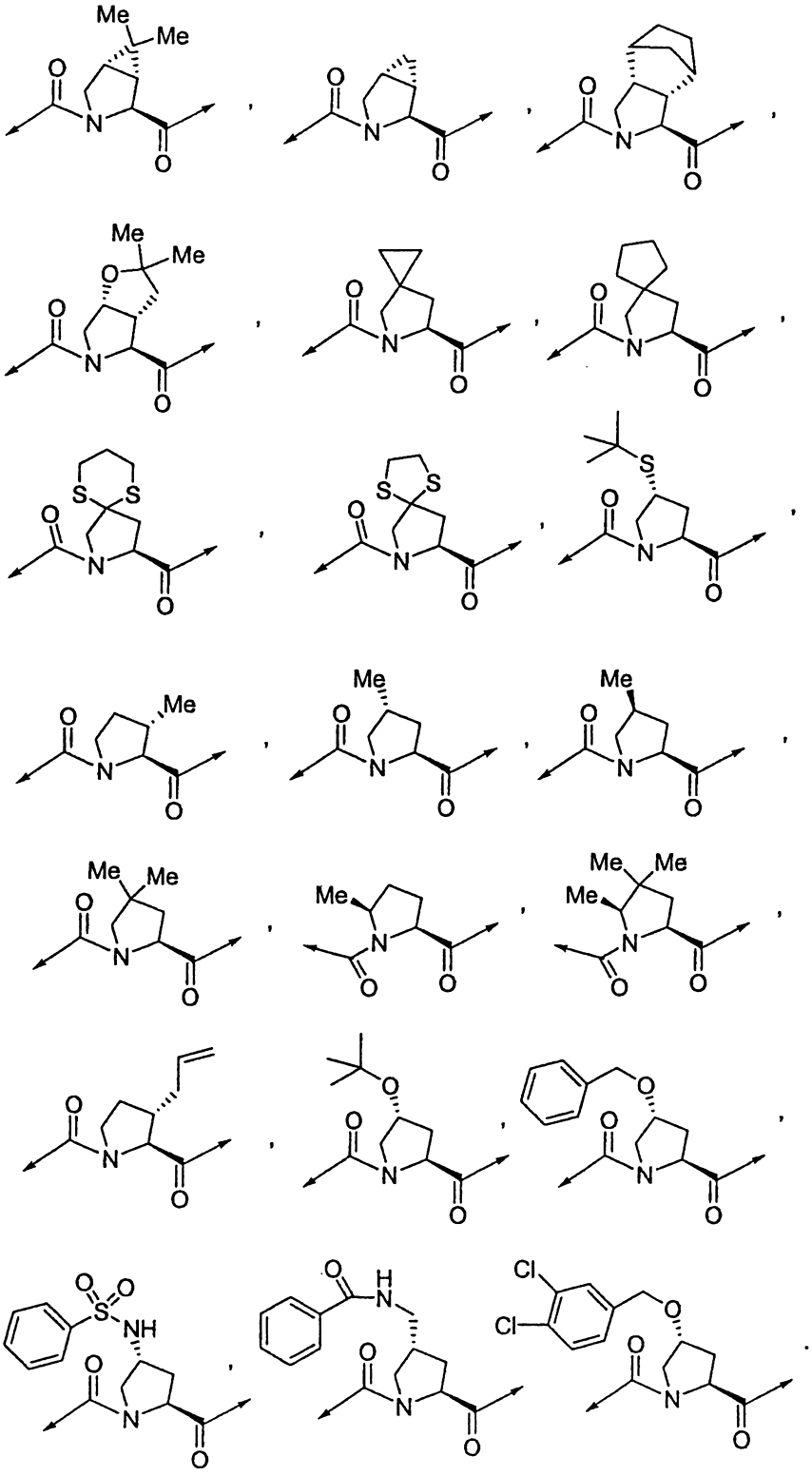

Me
Me
O
O
N
O


CF3
O
O
N
O

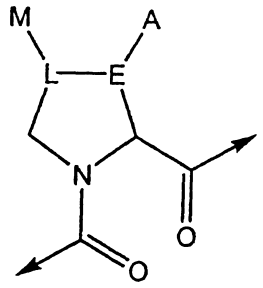

Cl
O
O
N
O


O
N
O

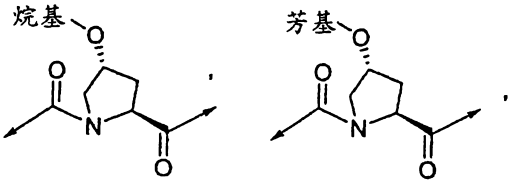

0-4
O
N
O

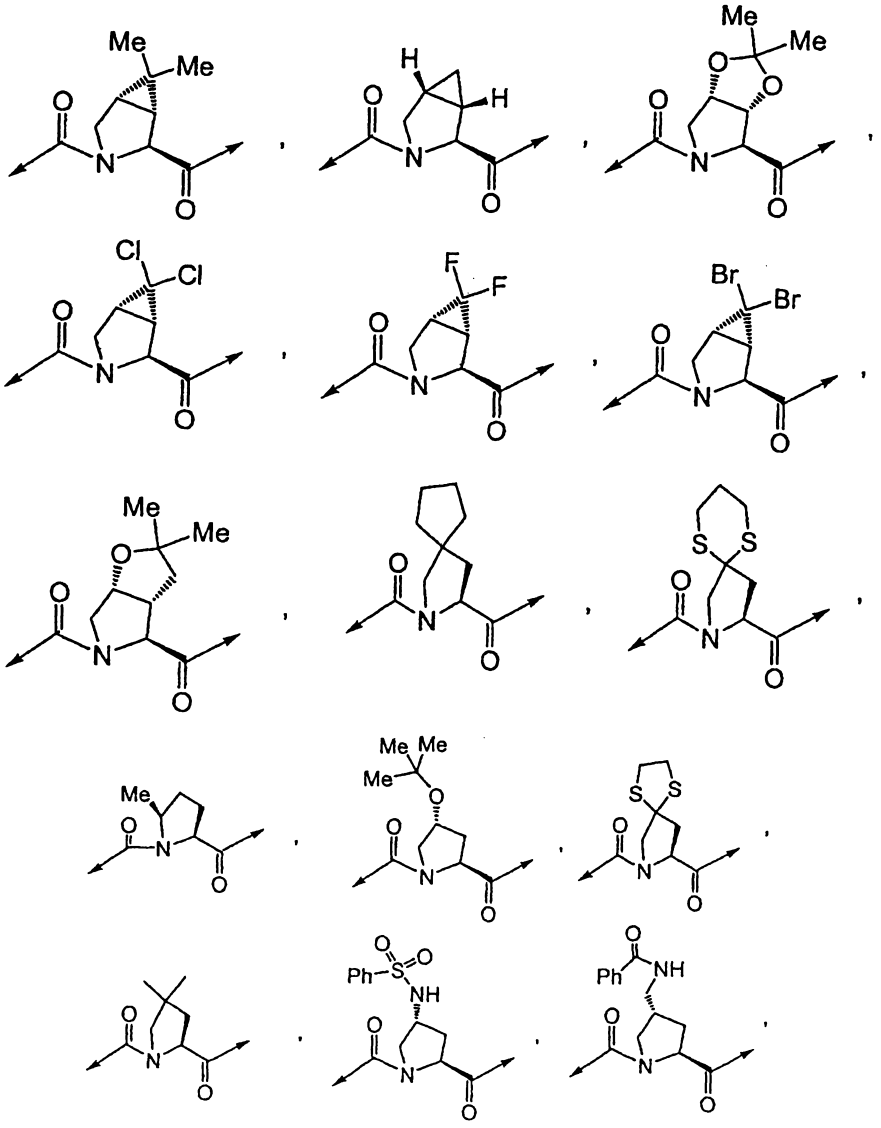


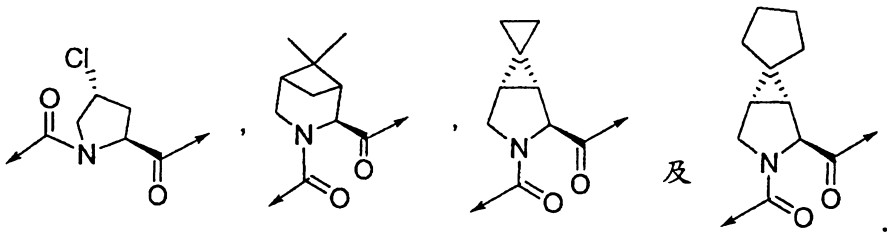
於另一項具體實施例中，部份基團：



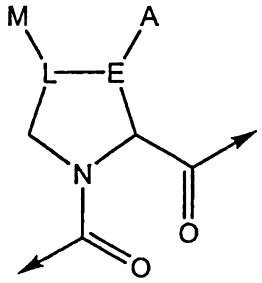
係選自下列結構：



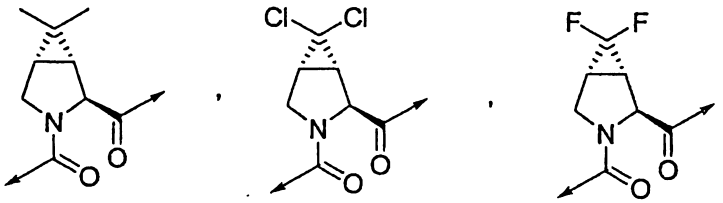


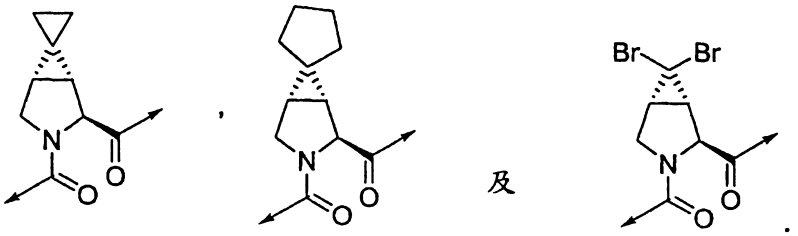


於又其他具體實施例中，部份基團：

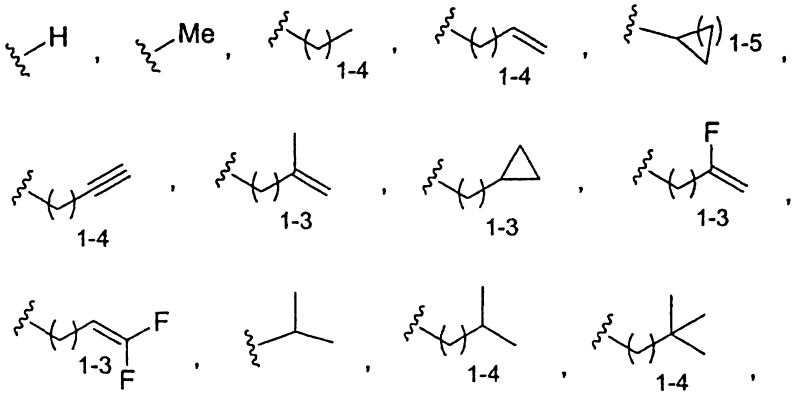


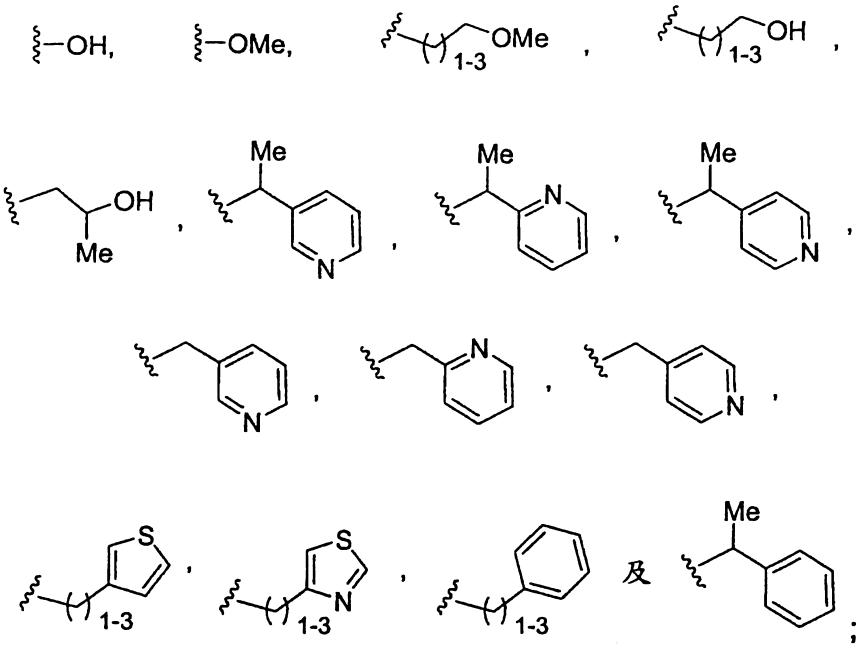
- 係選自下列結構：



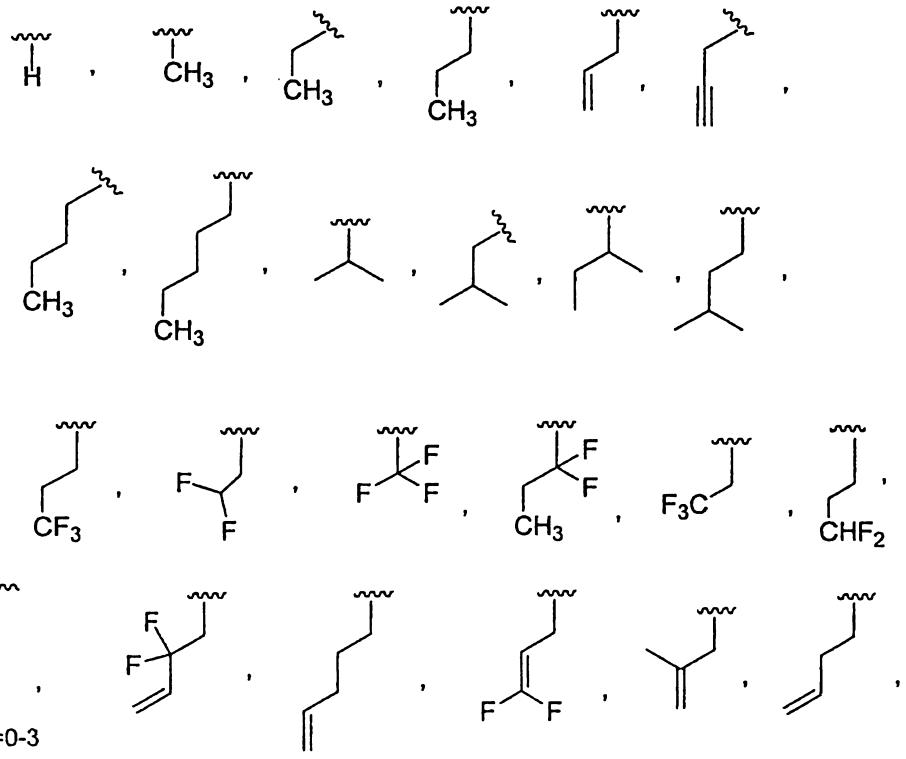


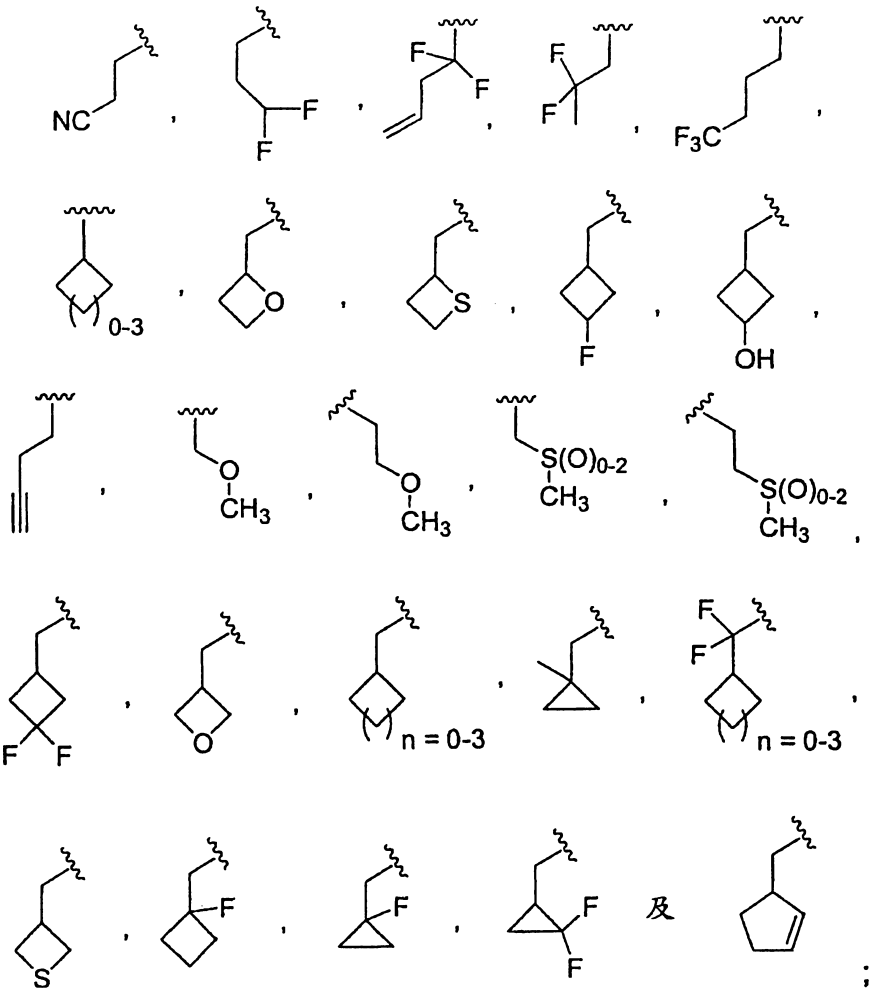
- 於進一步其他具體實施例中，R^1為NHR^{14}，其中R^{14}係選自包括：





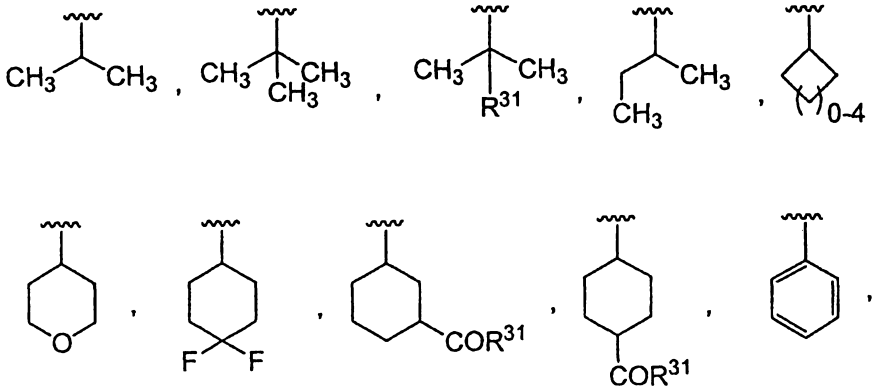
R^2係選自包括下列部份基團：

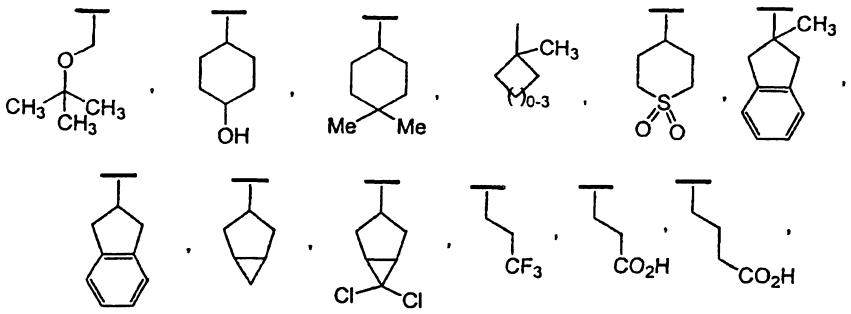


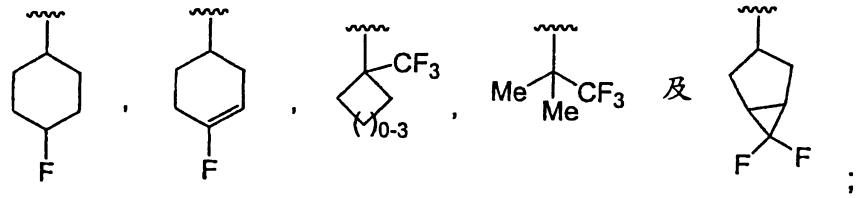


;

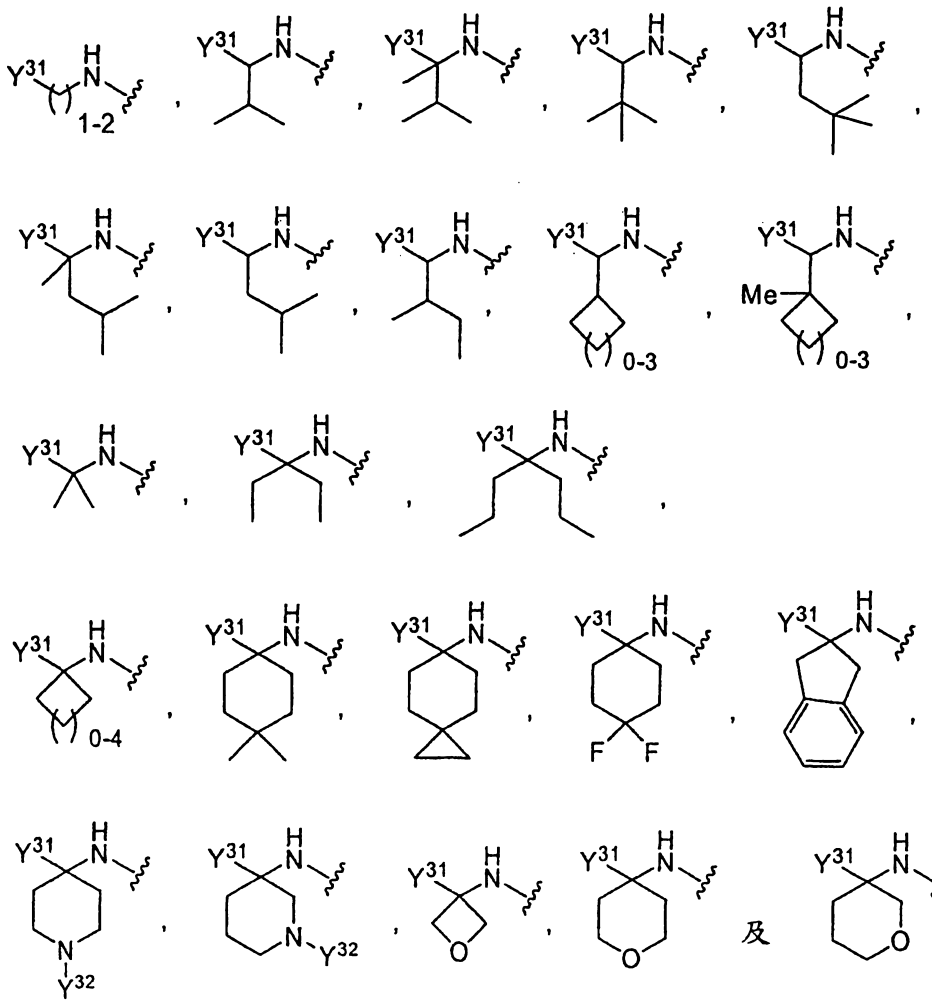
R^3係選自包括下列部份基團：



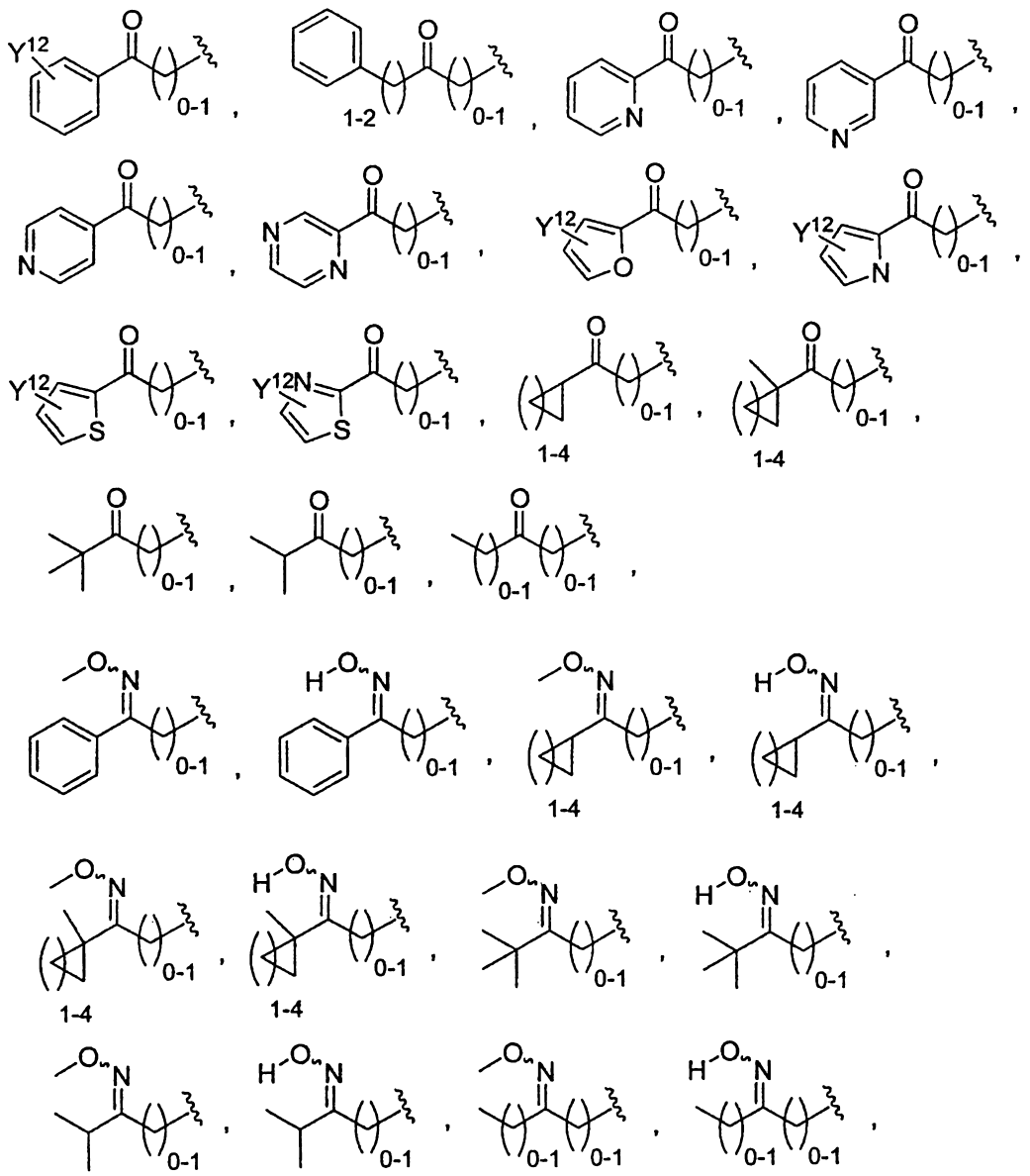


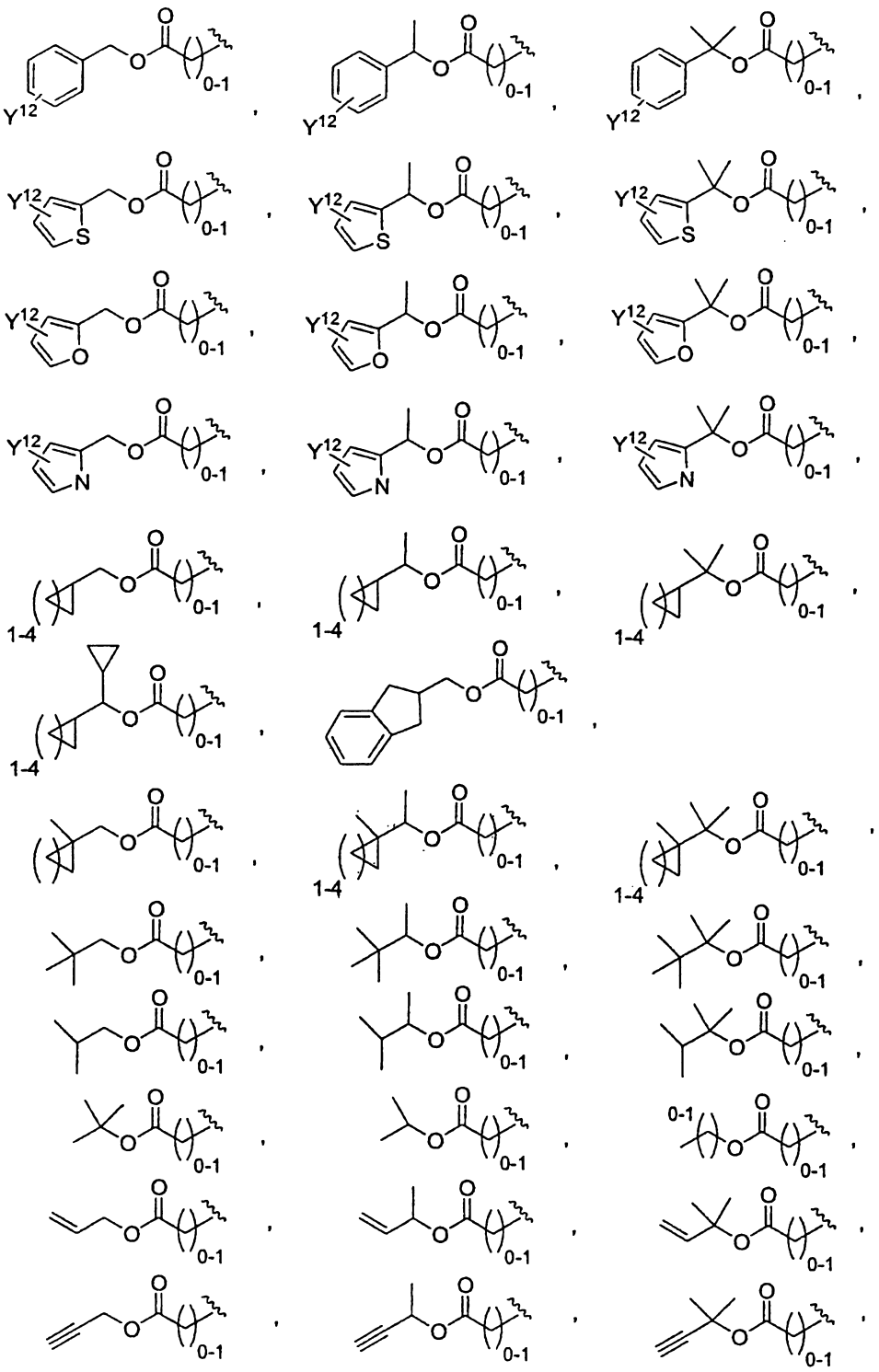


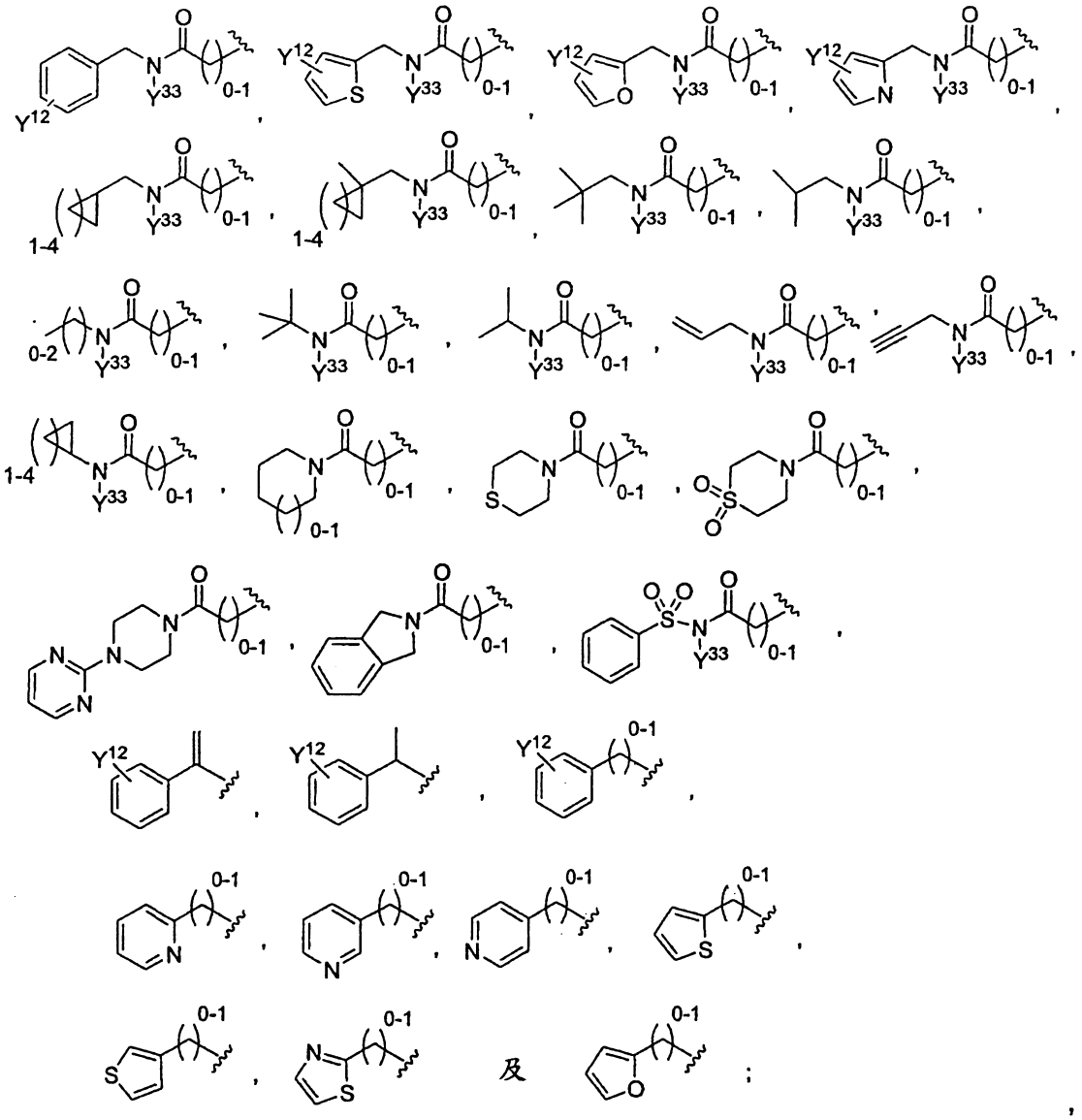
Y係選自包括：



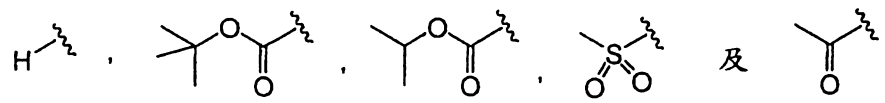
其中Y^{31}係選自包括：



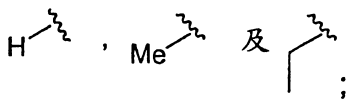




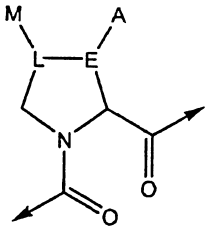
Y^{32}係選自包括：



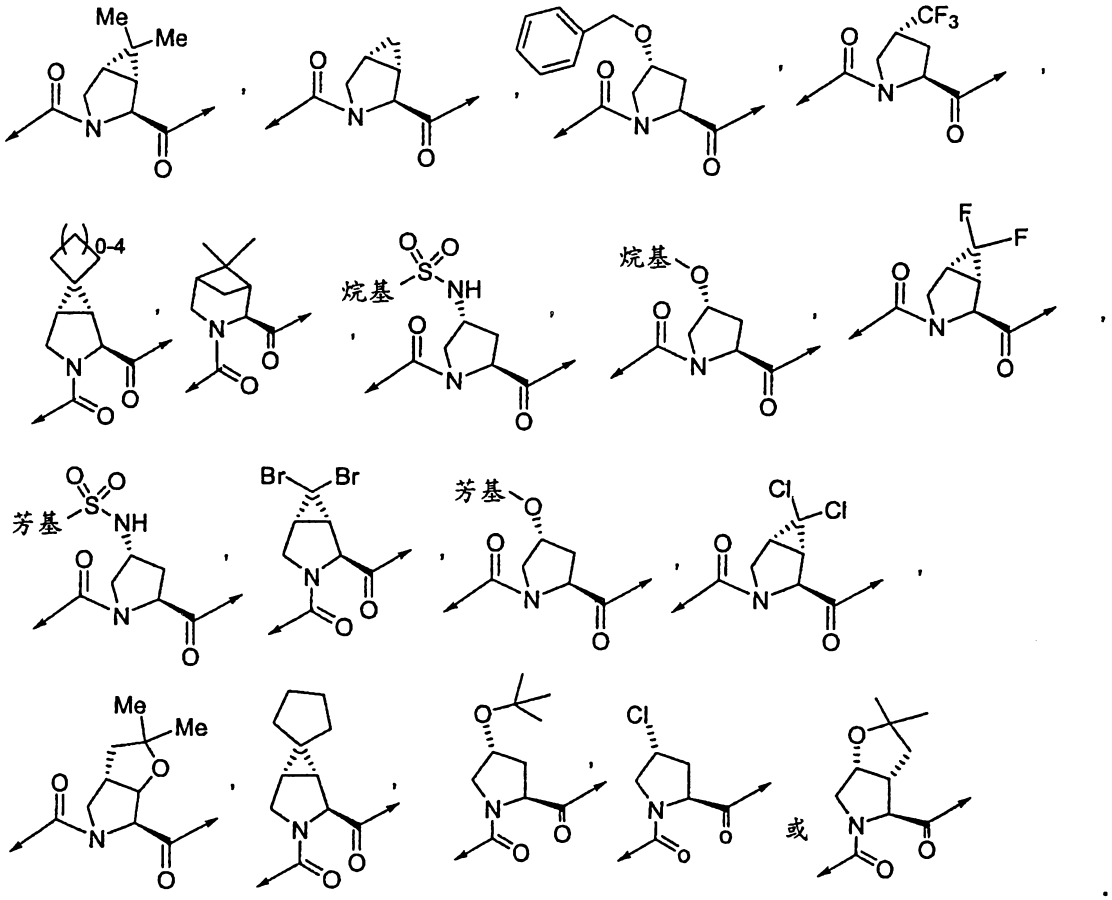
且Y^{12}係選自包括H、CO_2H、CO_2Me、OMe、F、Cl、Br、NH_2、$N(H)S(O_2)CH_3$、$N(H)C(O)CH_3$、NO_2、NMe_2、$S(O_2)NH_2$、CF_3、Me、OH、OCF_3及$C(O)NH_2$，且Y^{33}係選自包括：



且部份基團：



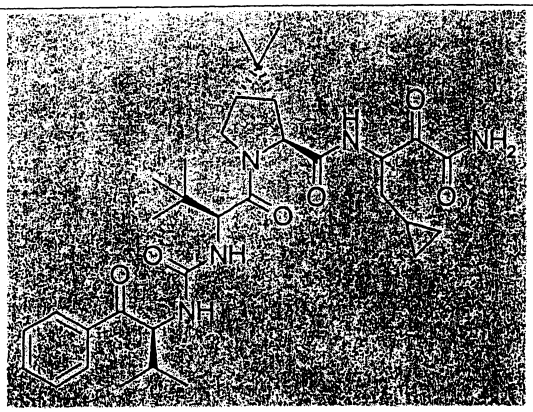
係為：

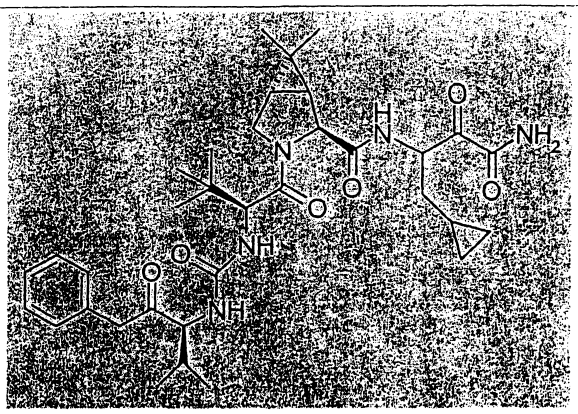


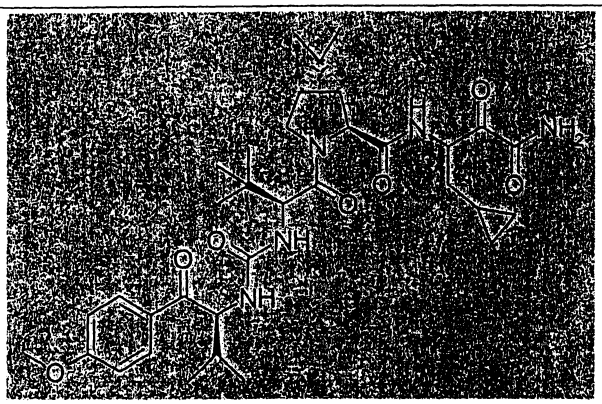
於又其他具體實施例中，本發明係揭示本專利說明書稍後**表1**、**表2**、**表3**、**表4**、**表5**及**表6**中所示之化合物。表中亦顯示數種本發明化合物之生物學活性(為Ki*值)。**表1-6**中之Ki*範圍係定義如下：A：<75 nM(毫微莫耳濃度)；B：76-250 nM；及C：>250 nM。

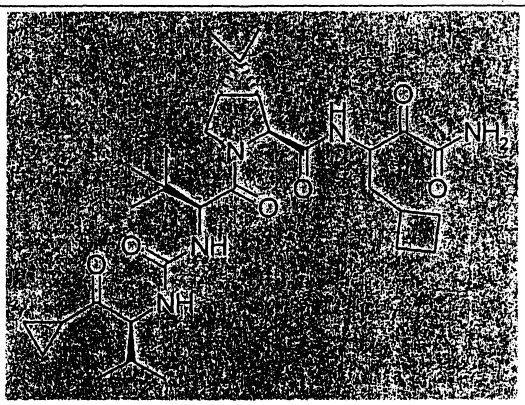
本發明之又再另一項具體實施例係揭示**表7**中之化合物：

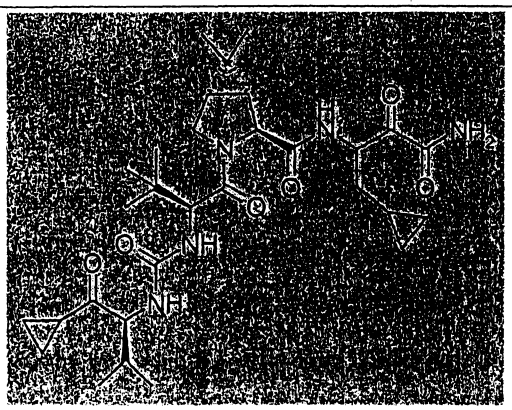
表 7

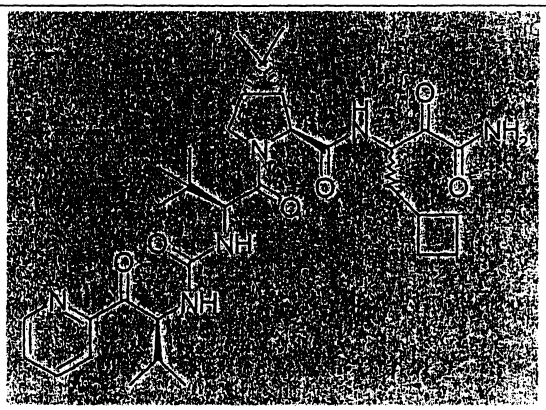


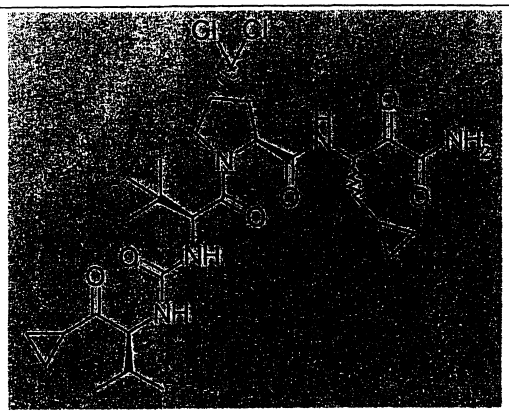


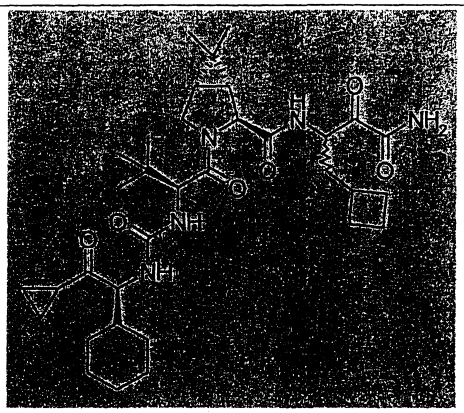


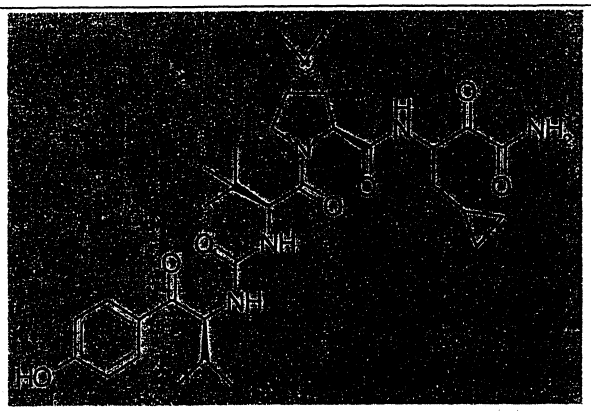


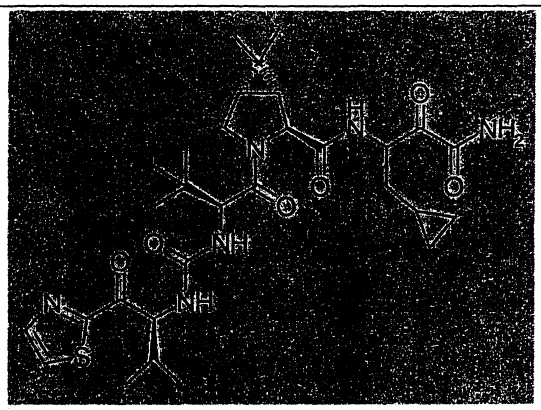


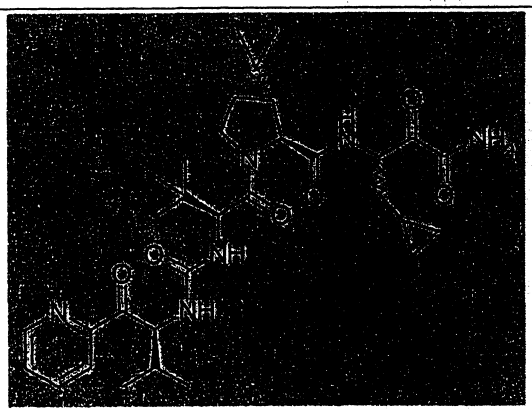


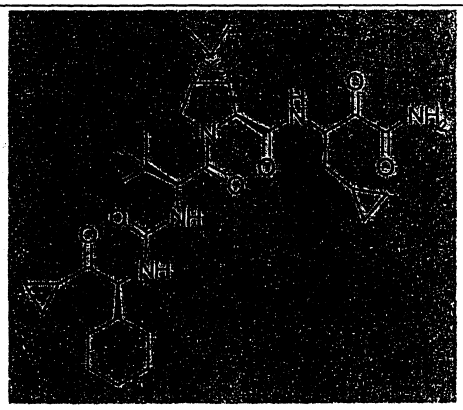


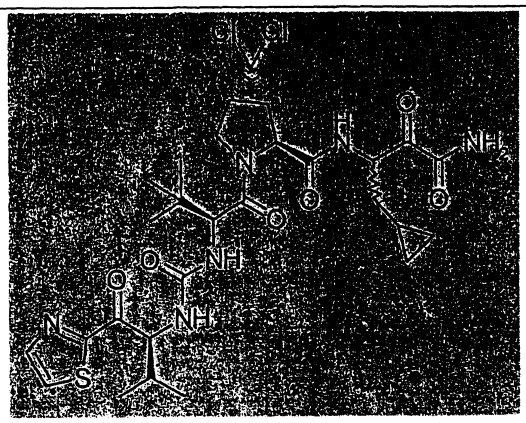


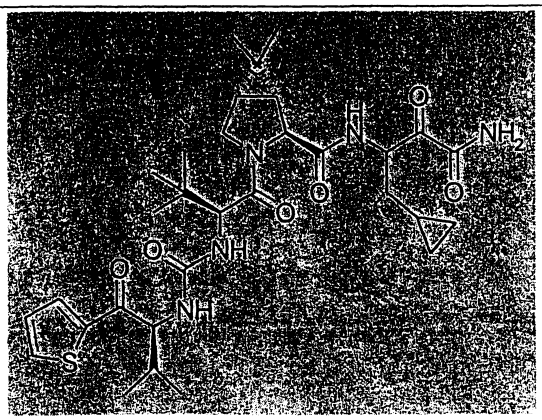


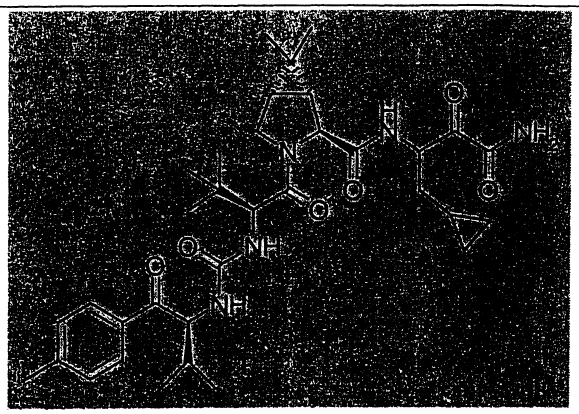


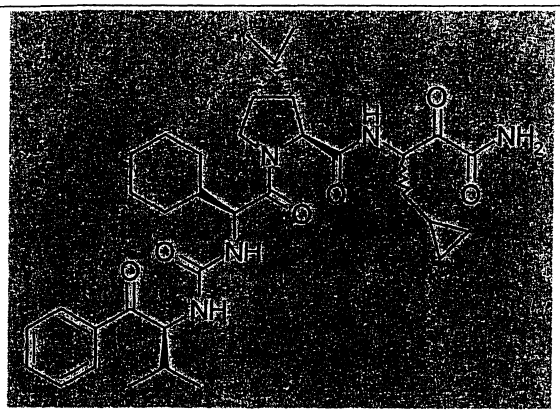


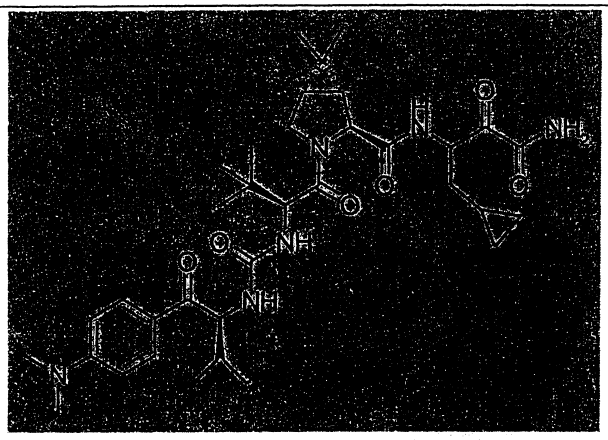


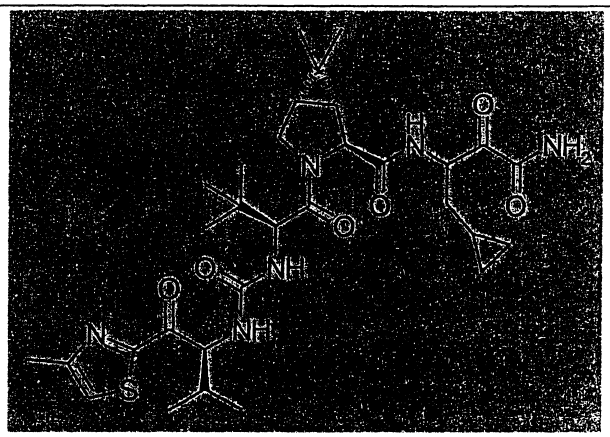


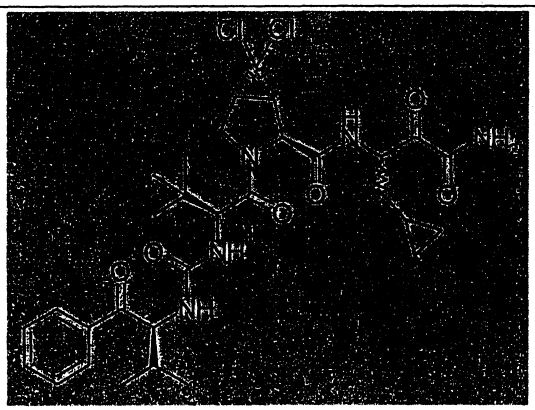


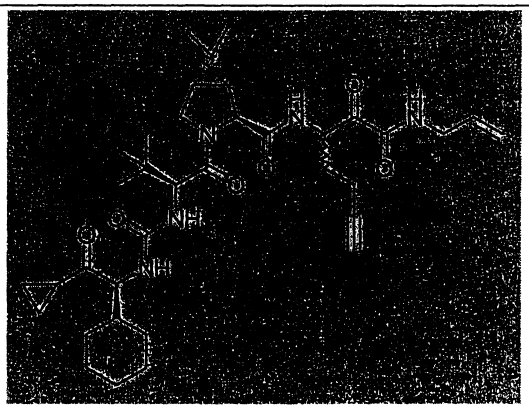


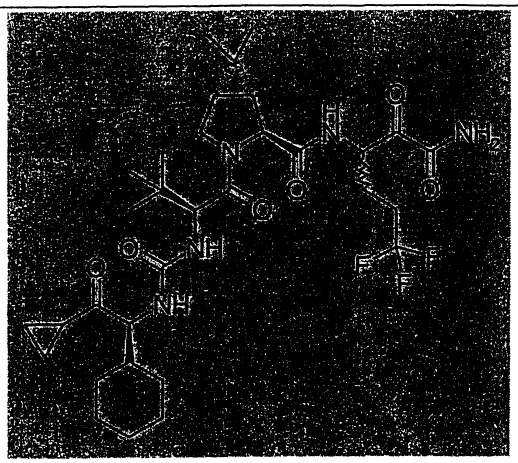


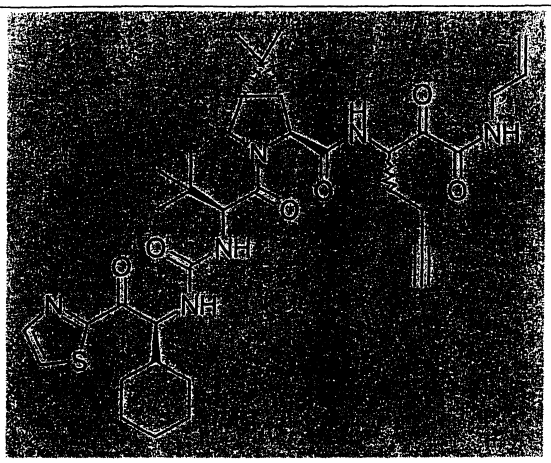


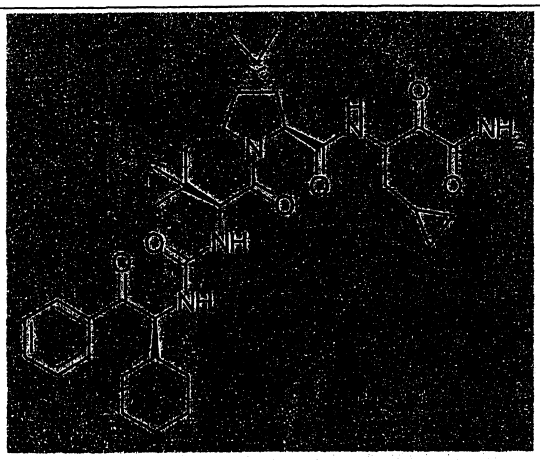


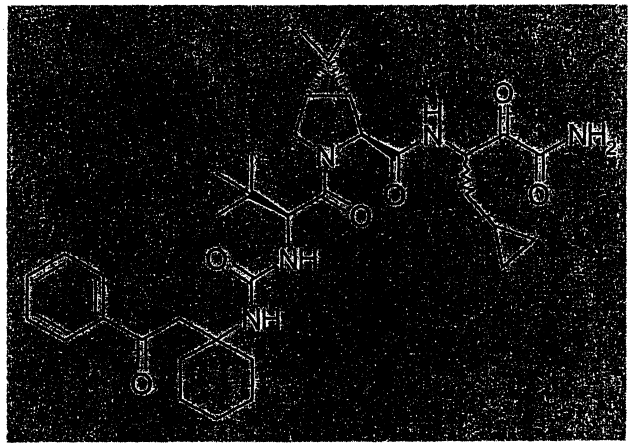


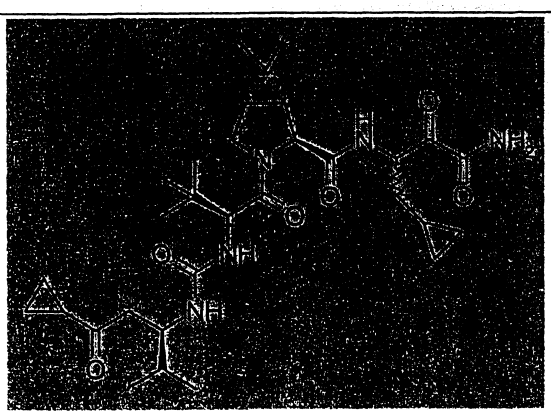


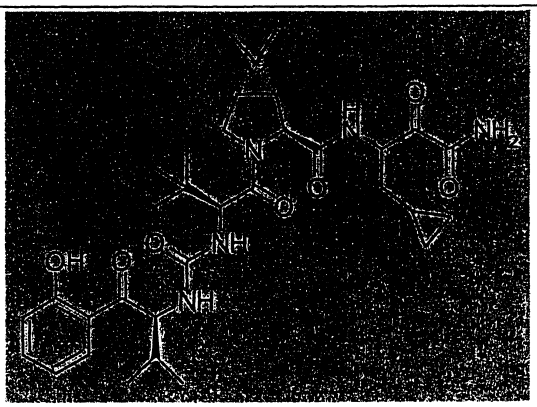


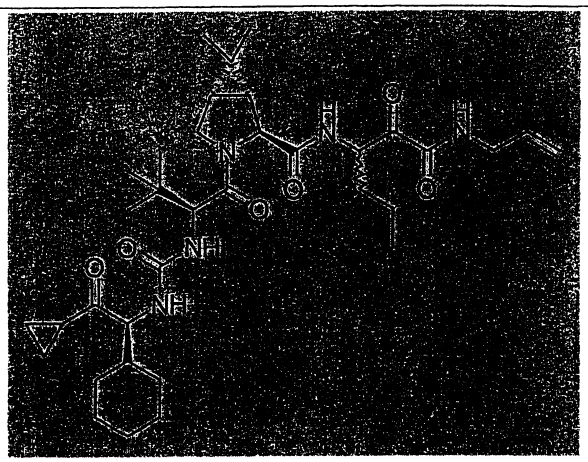


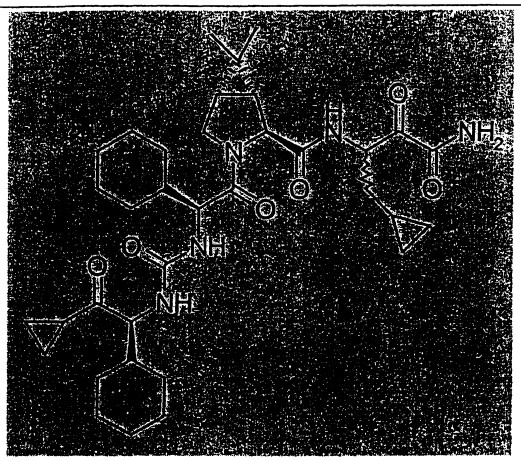


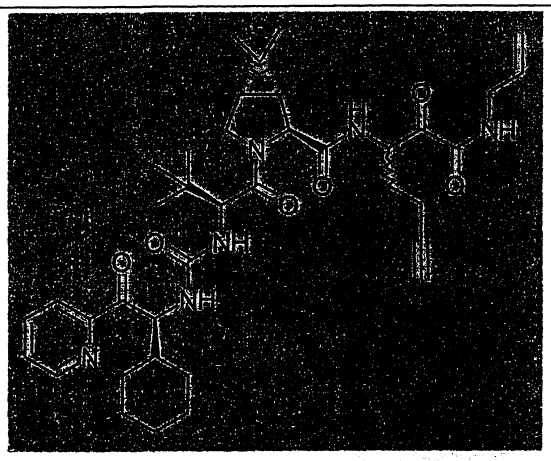


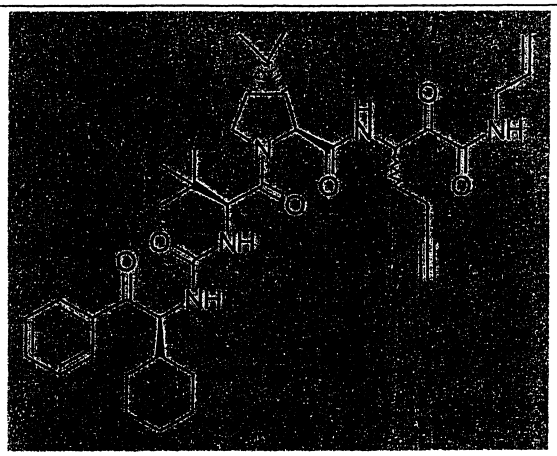


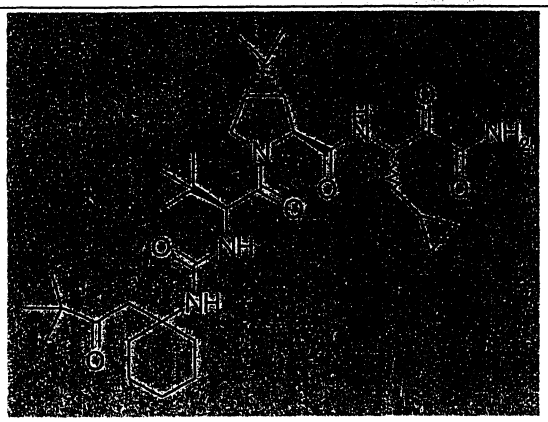


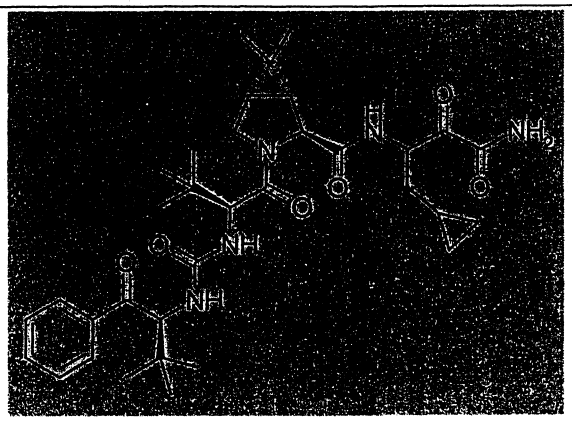


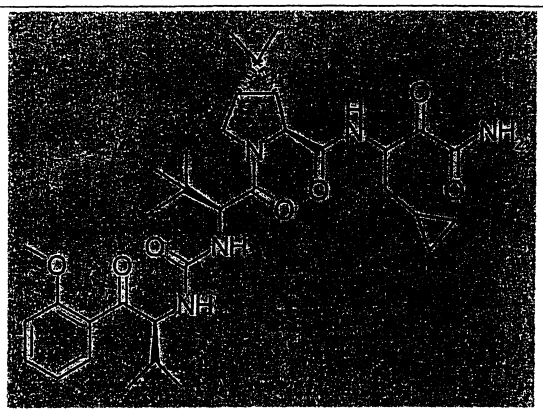


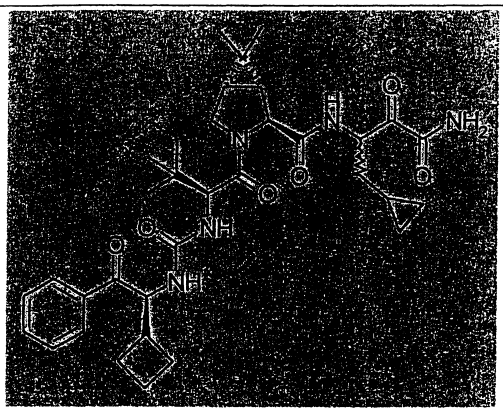


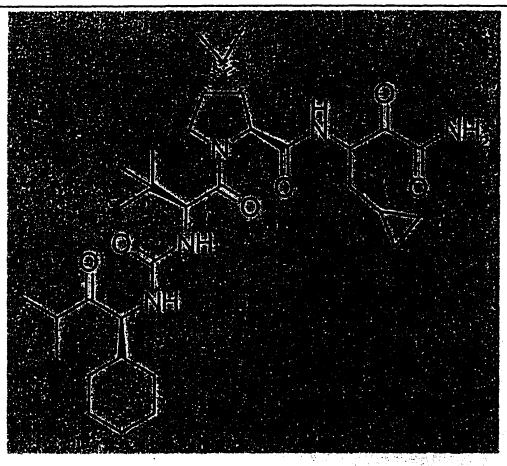


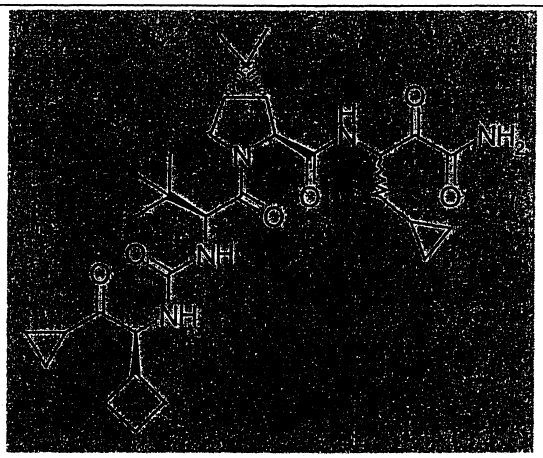


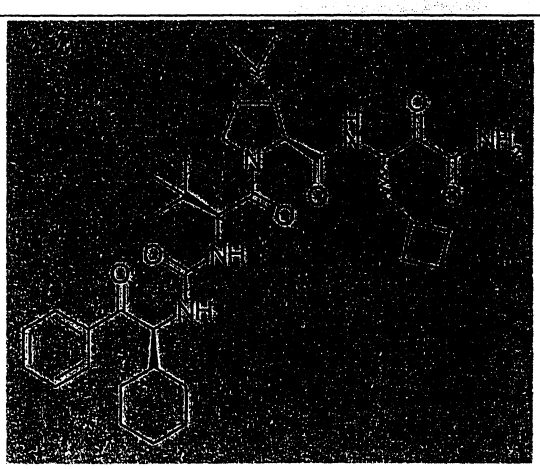


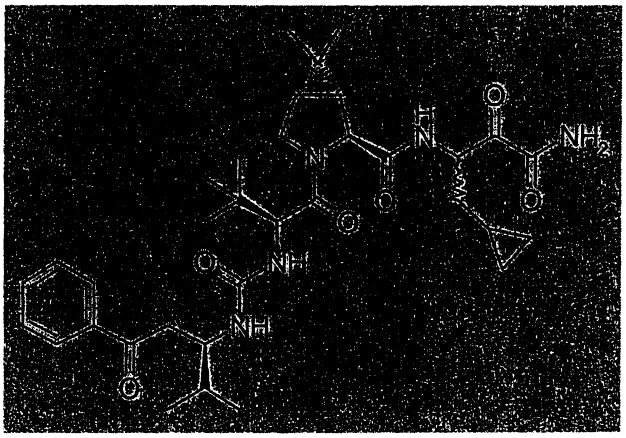


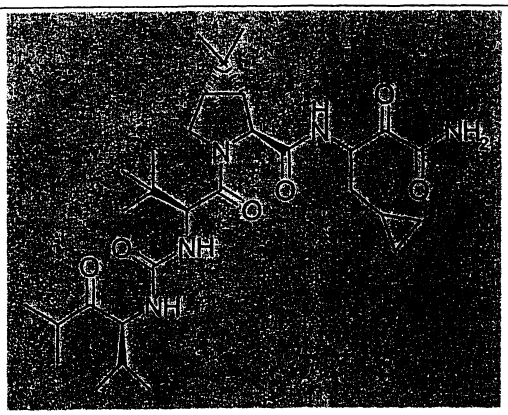


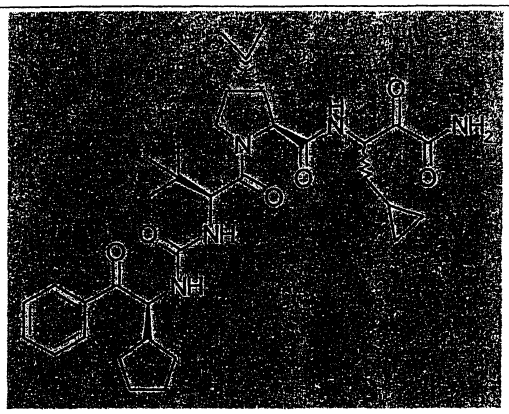


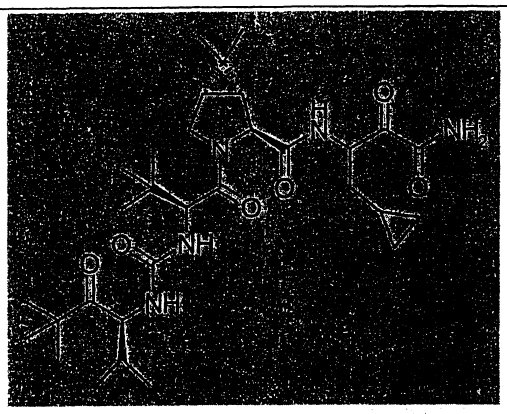


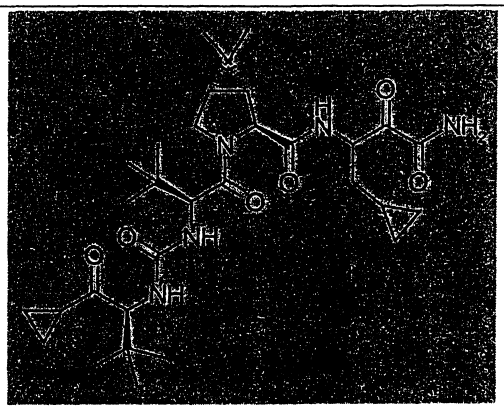


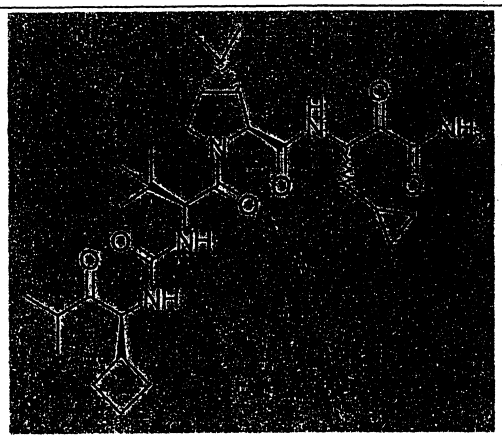


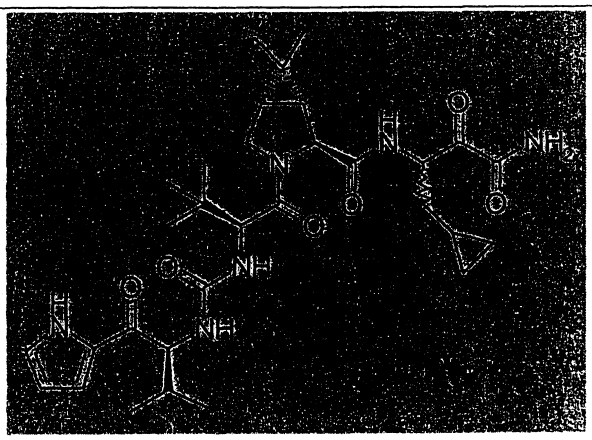


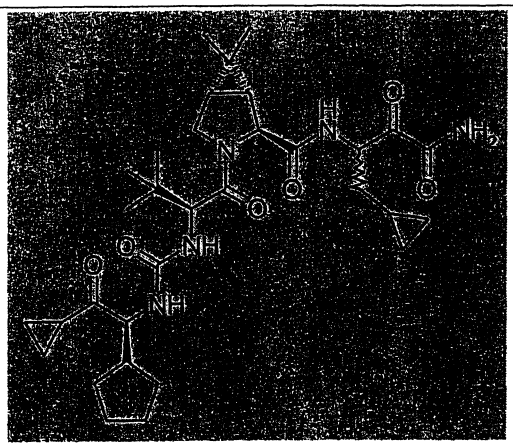


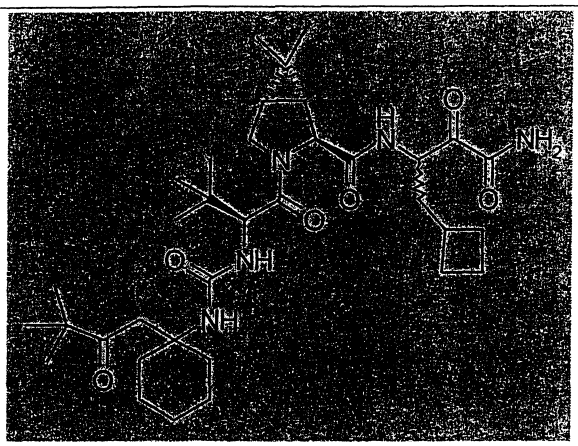


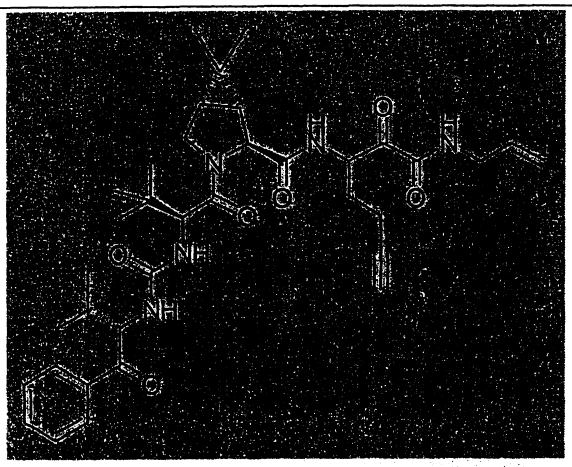


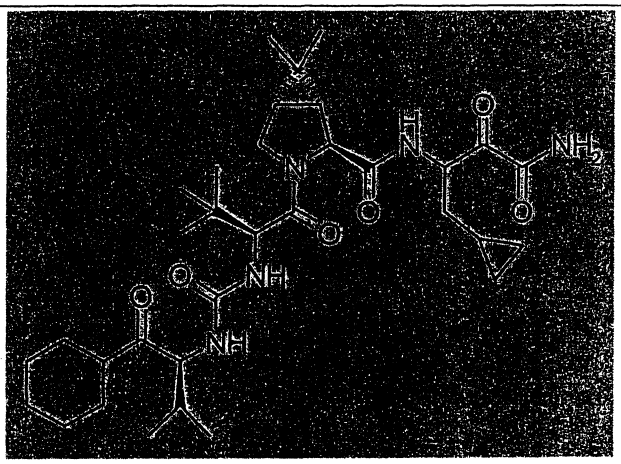


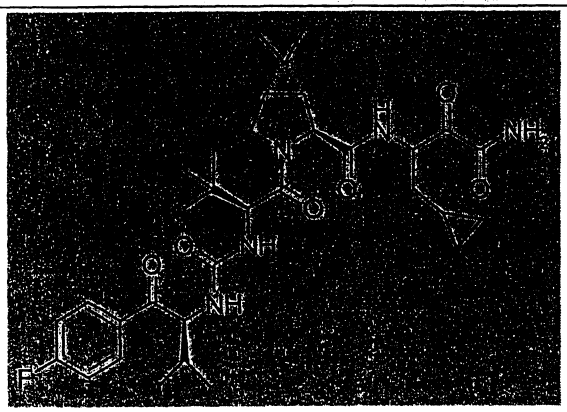


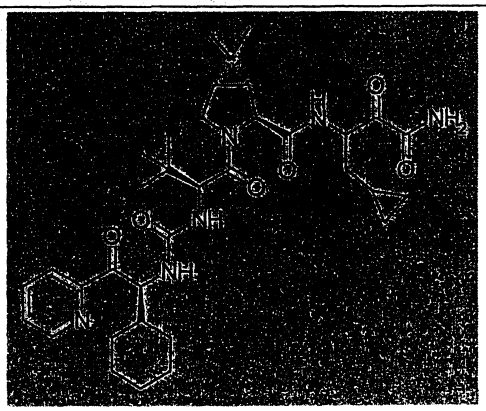


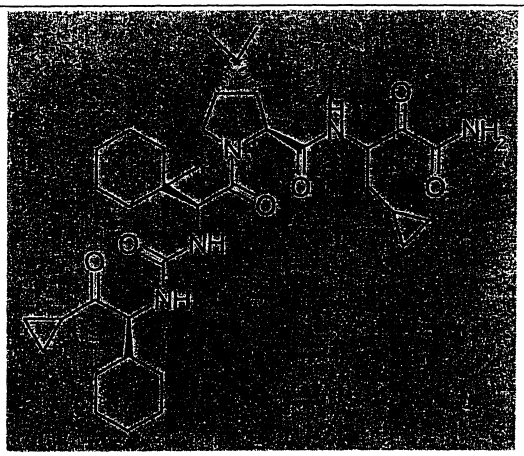


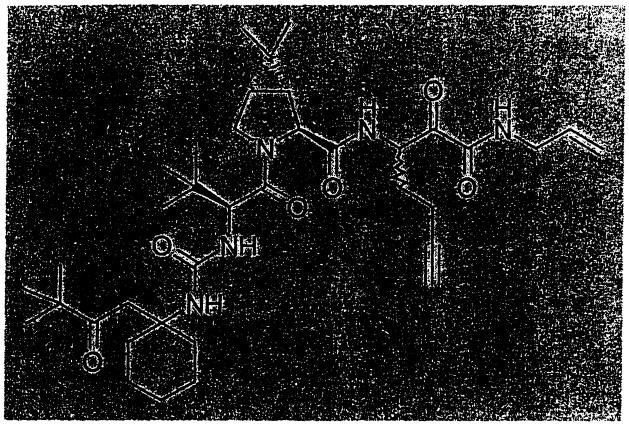


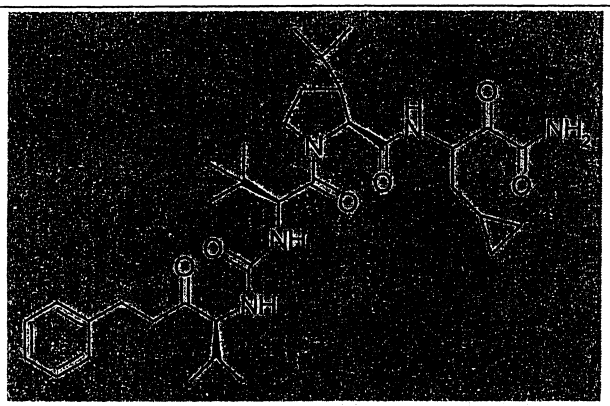


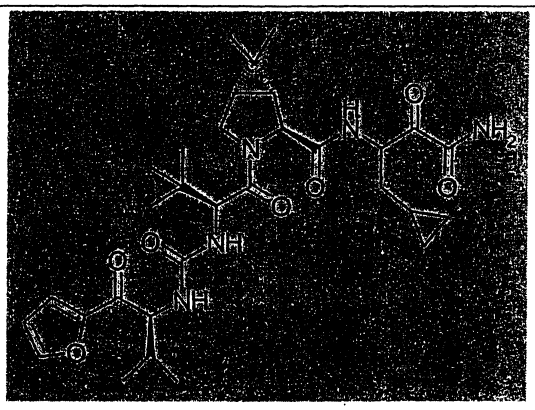


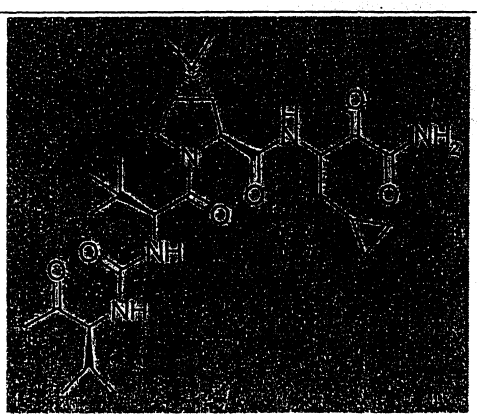


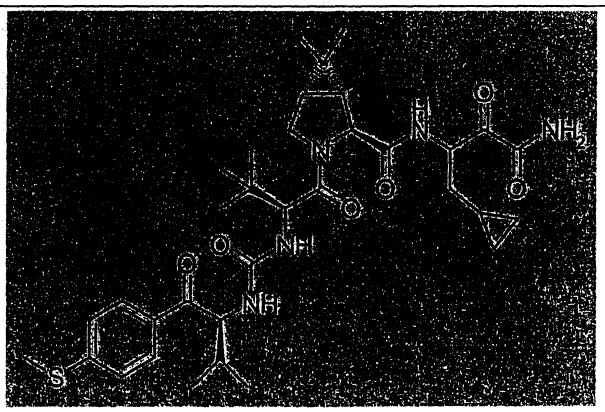


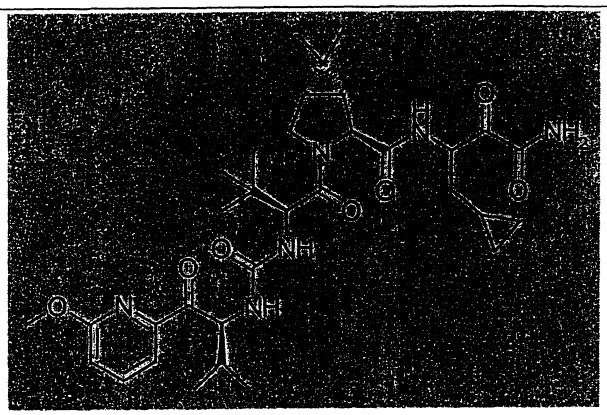


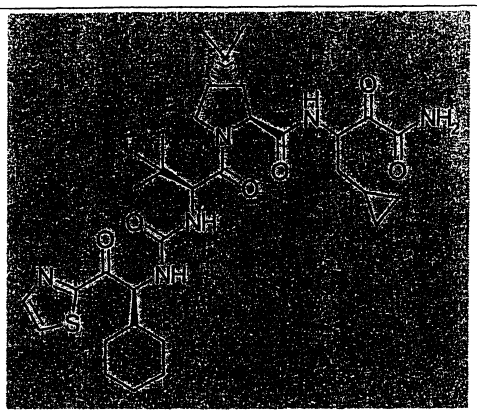


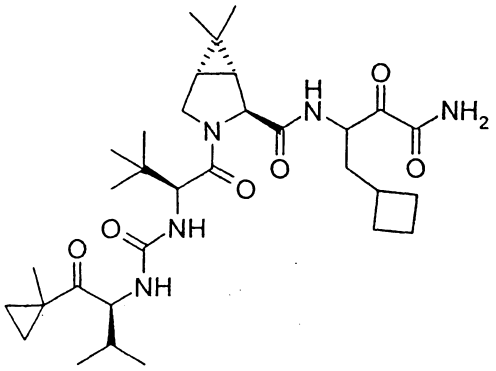


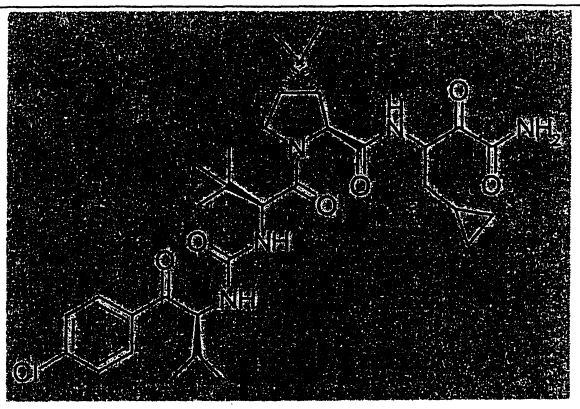


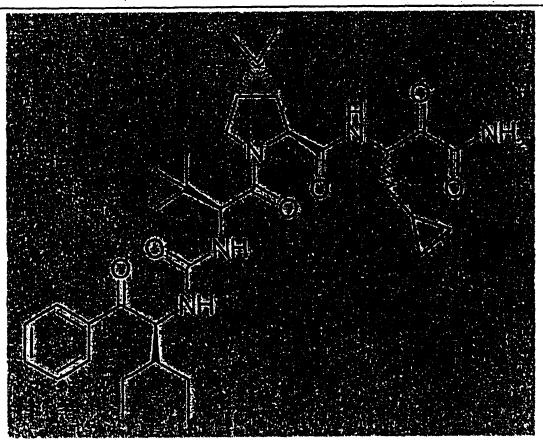


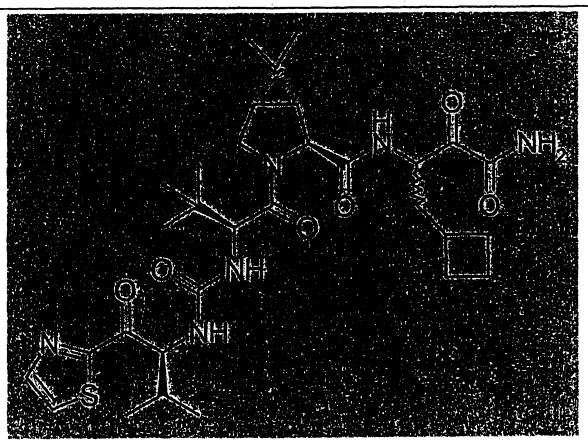


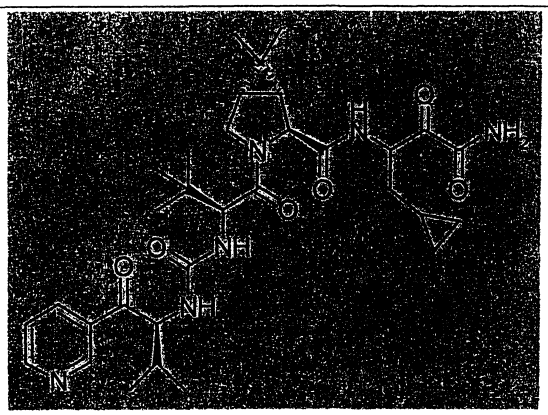


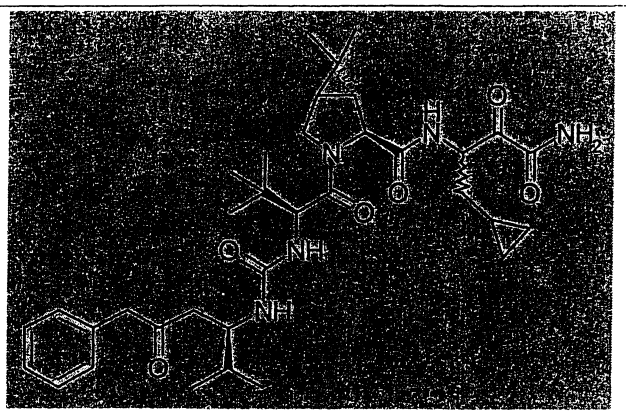


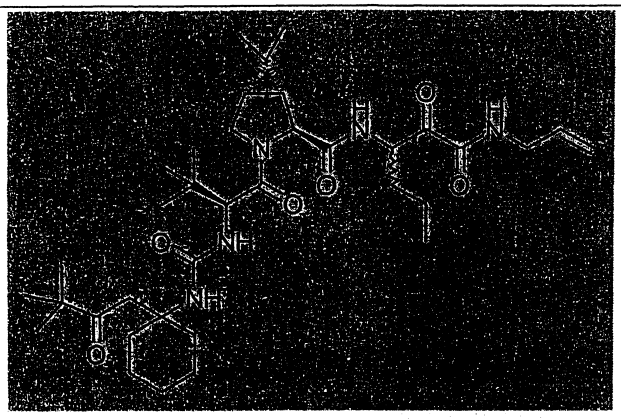


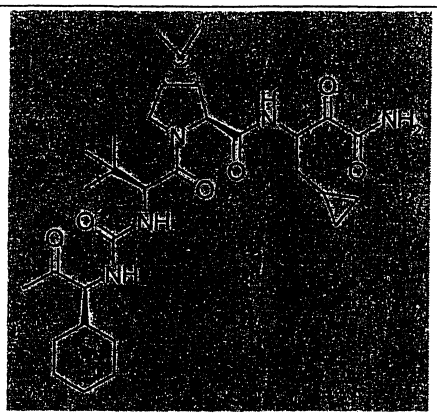


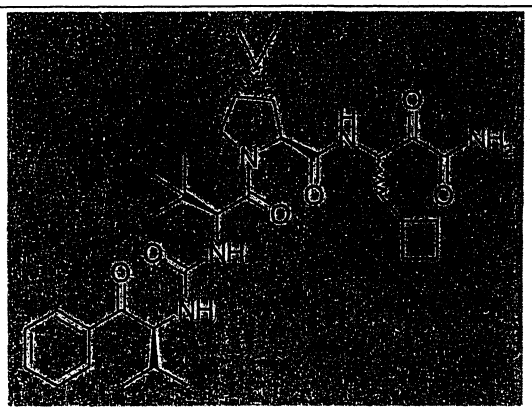


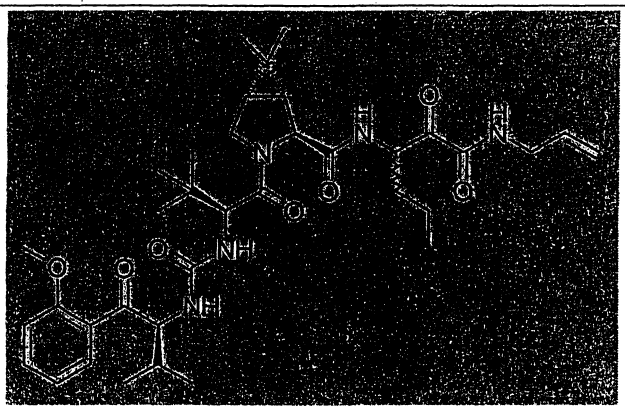


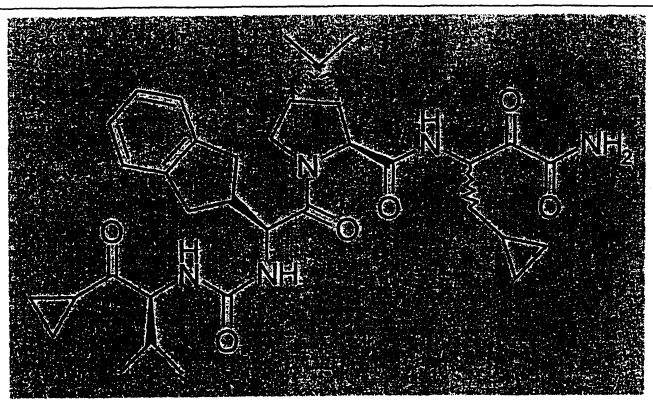


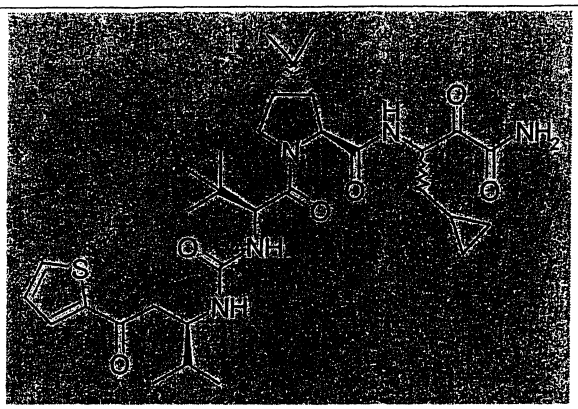


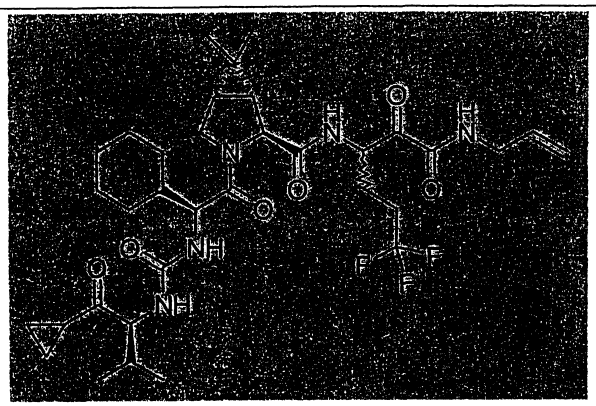


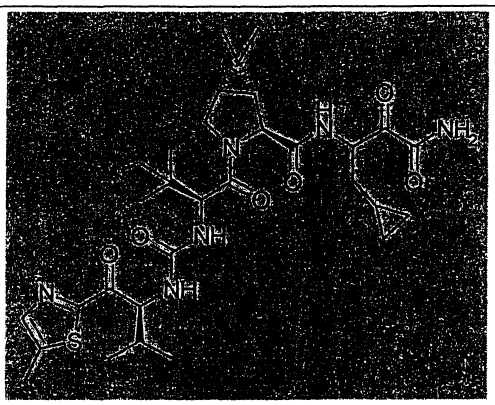


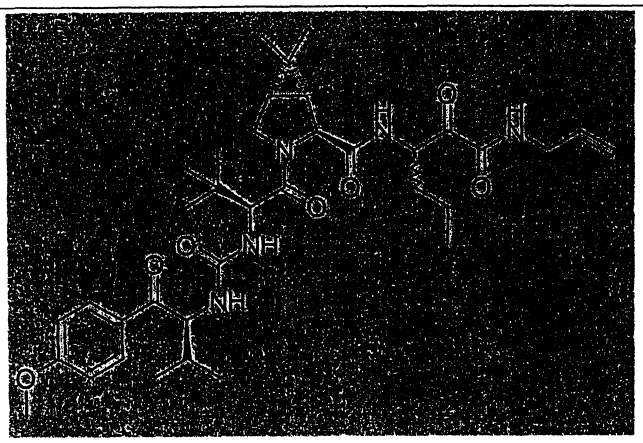


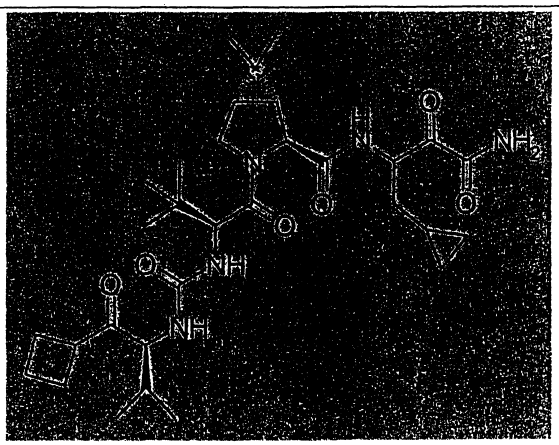


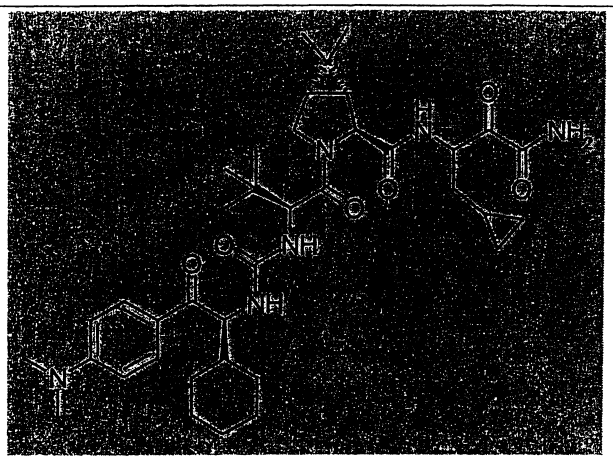


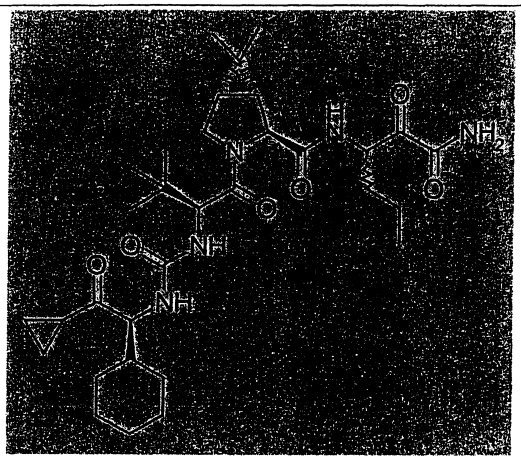


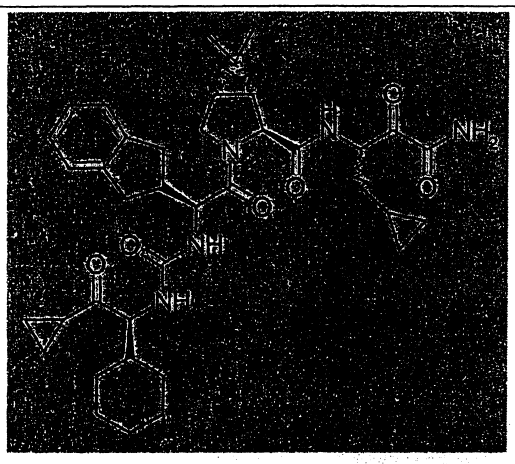


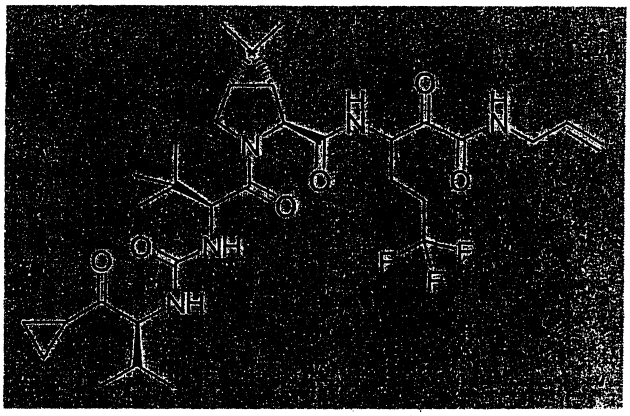


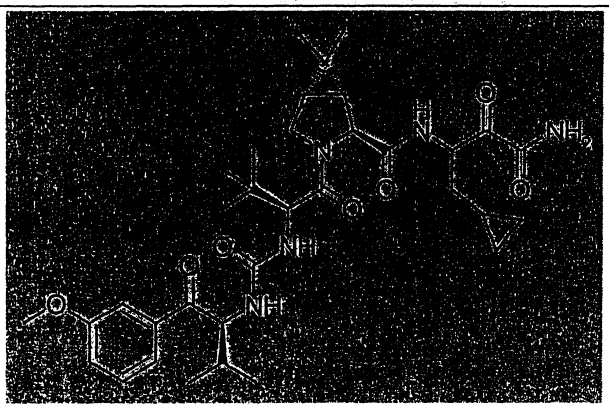


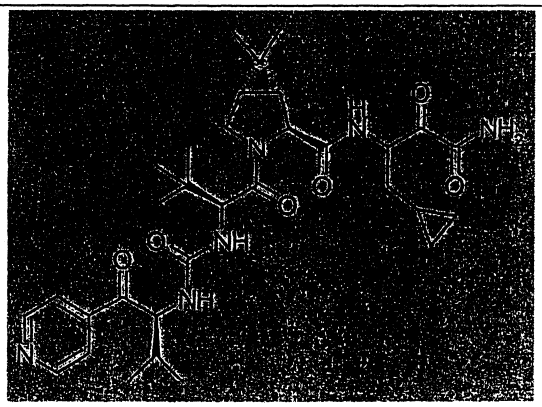


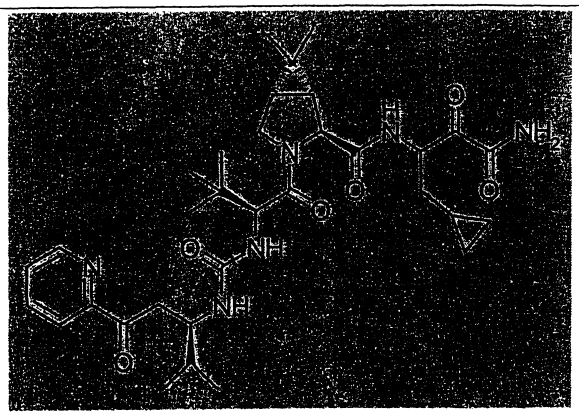


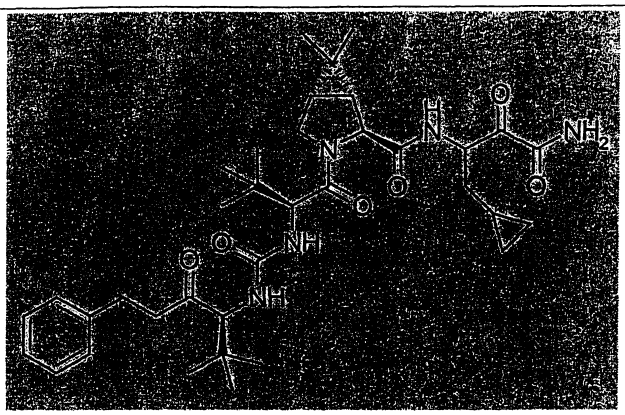


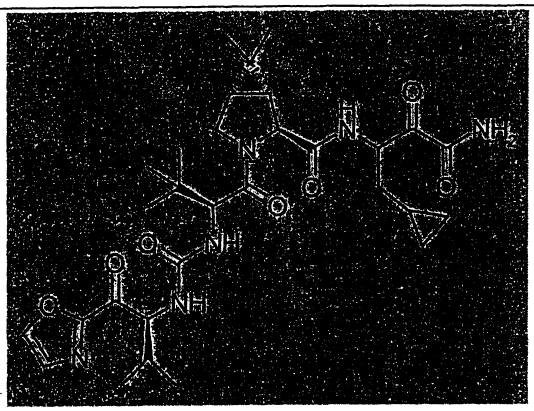


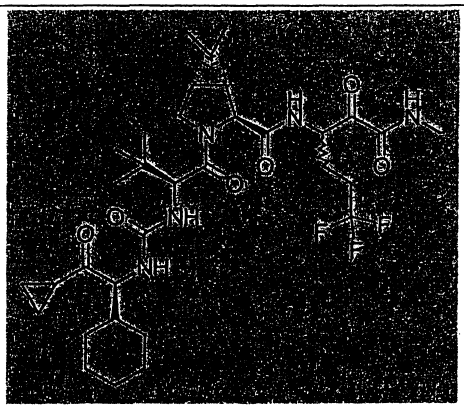


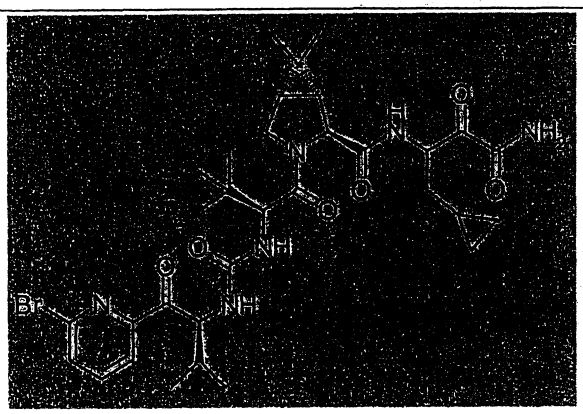


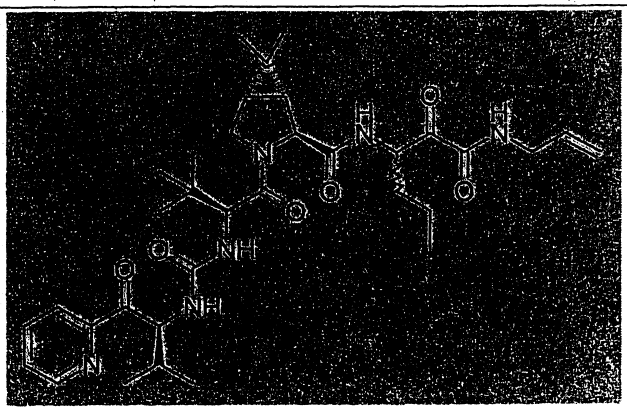


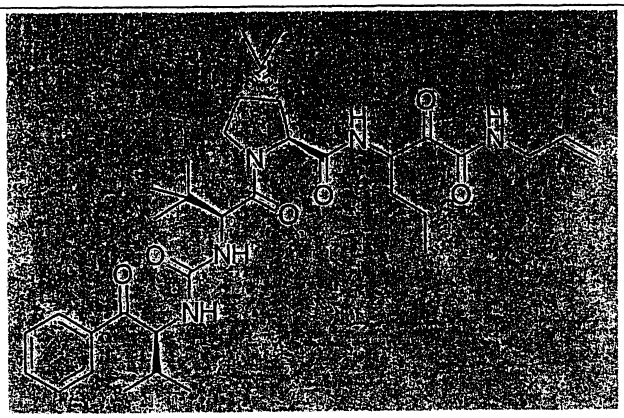


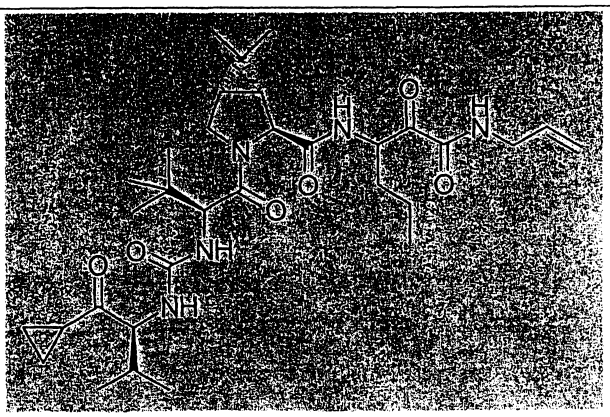


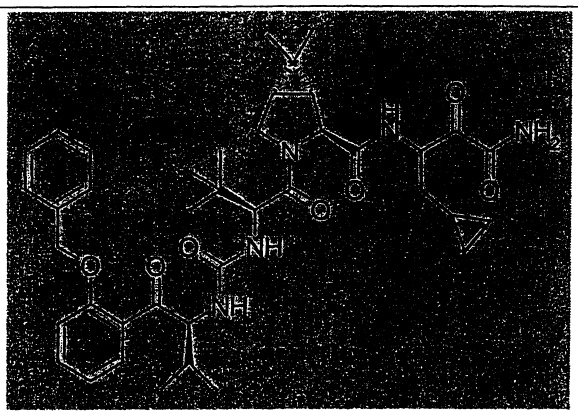


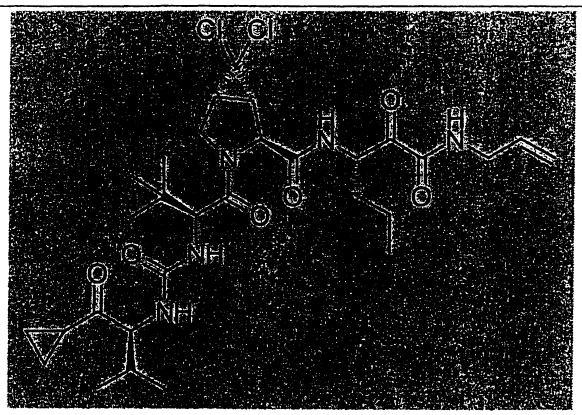


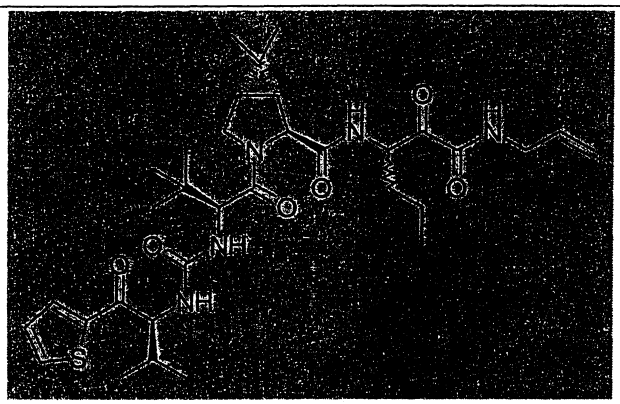


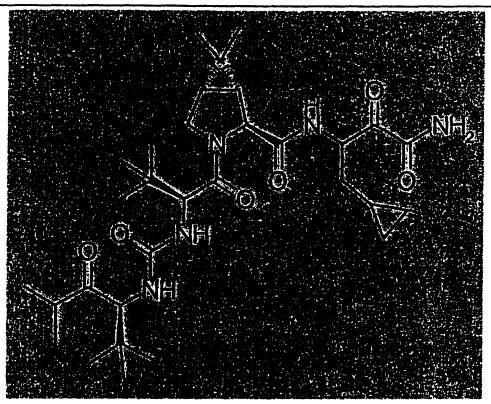


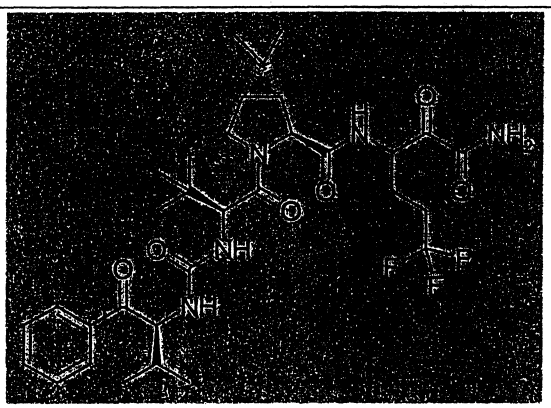


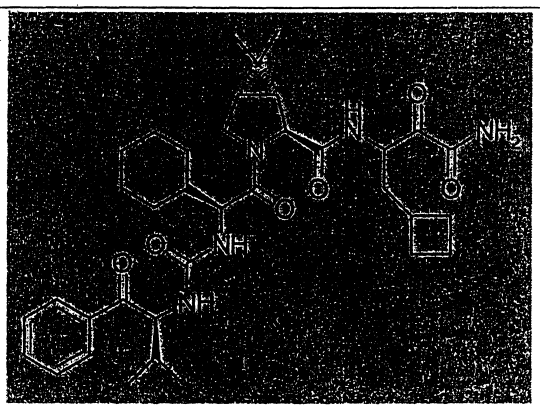


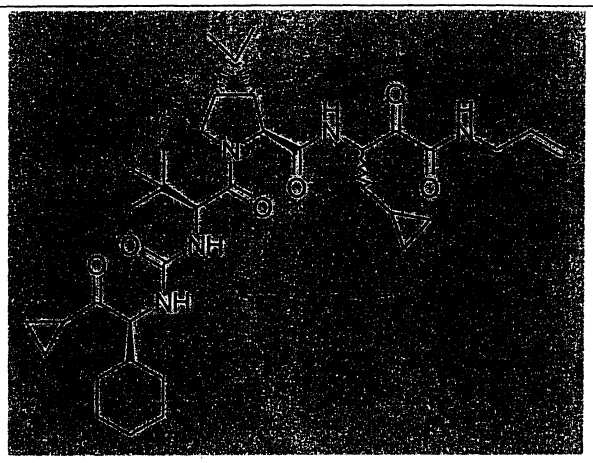


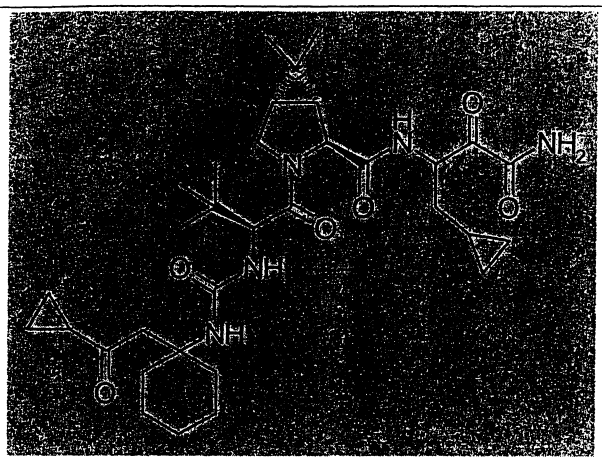


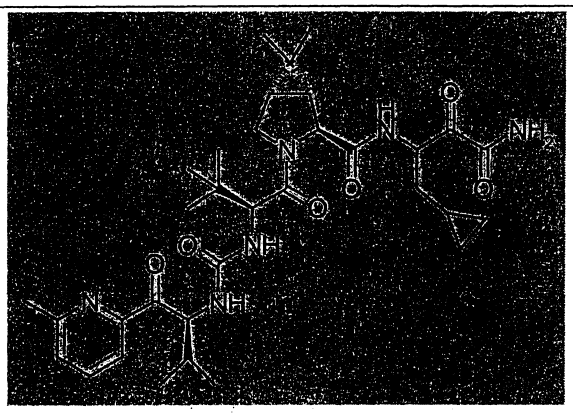


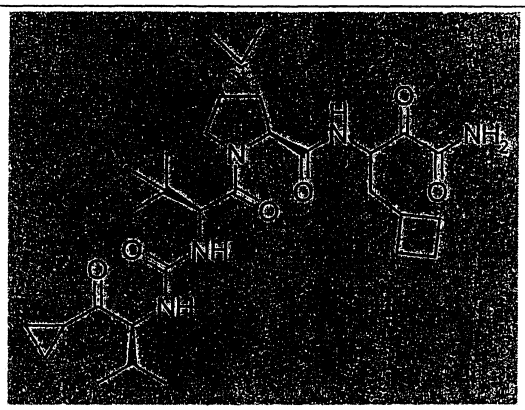


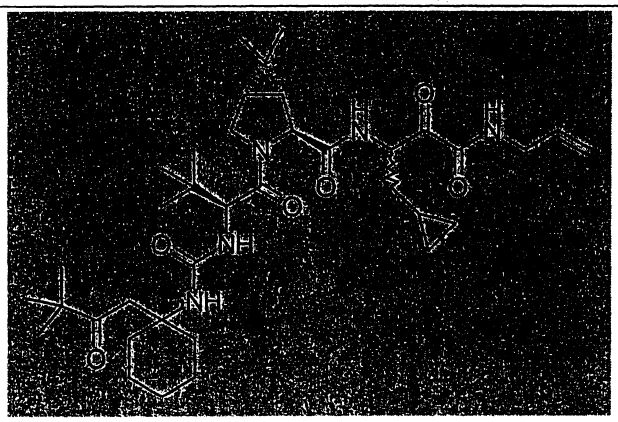


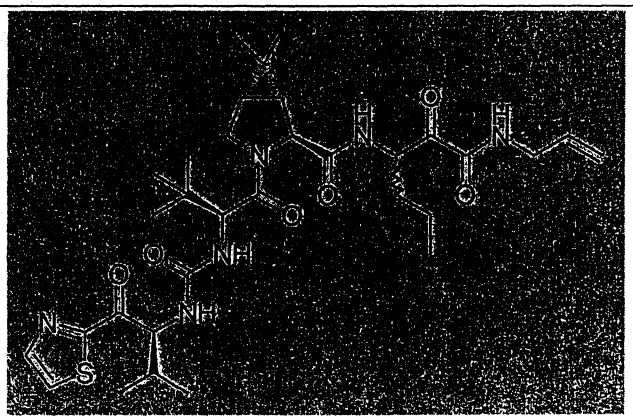


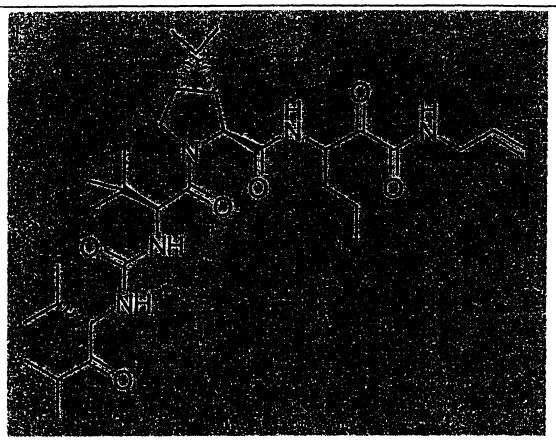


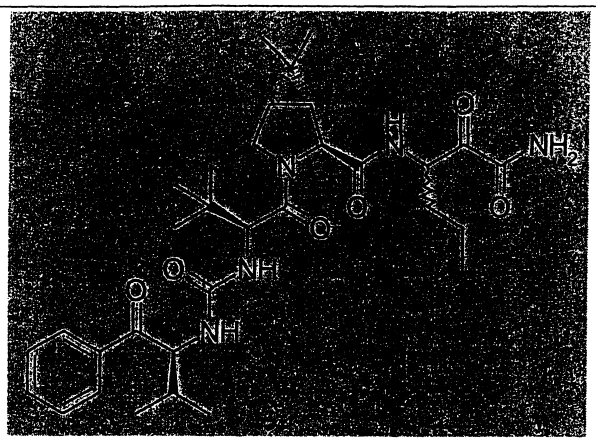


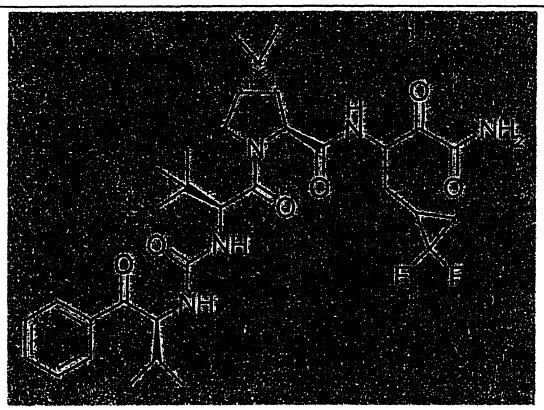


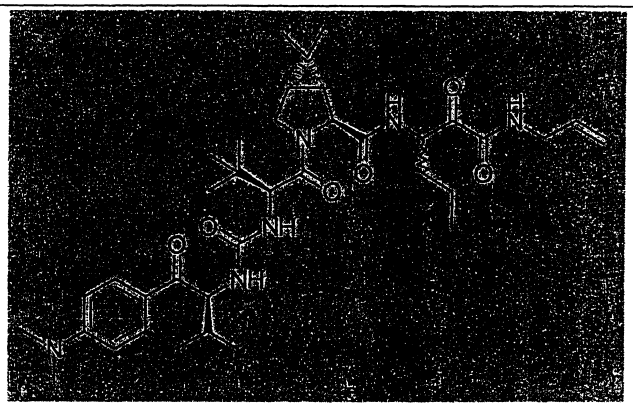


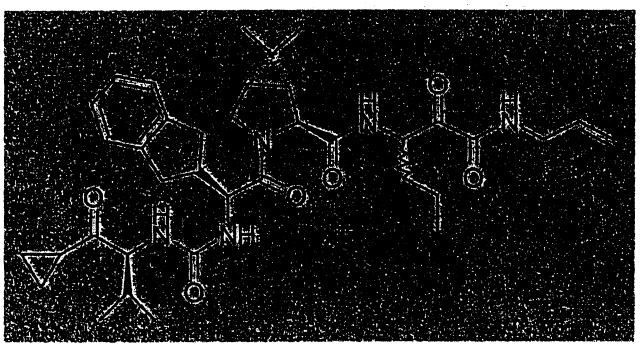


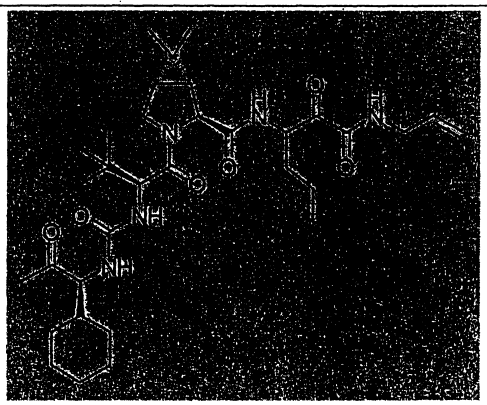


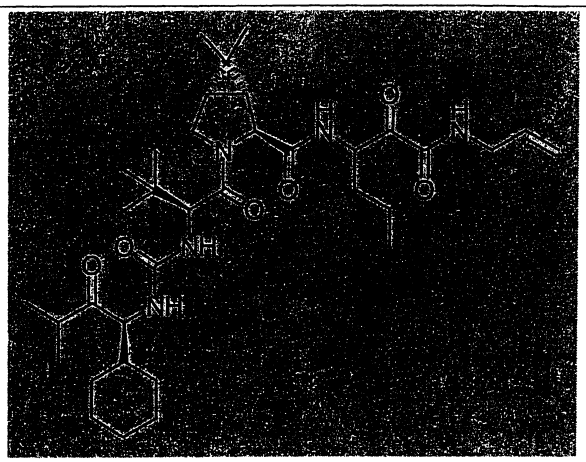


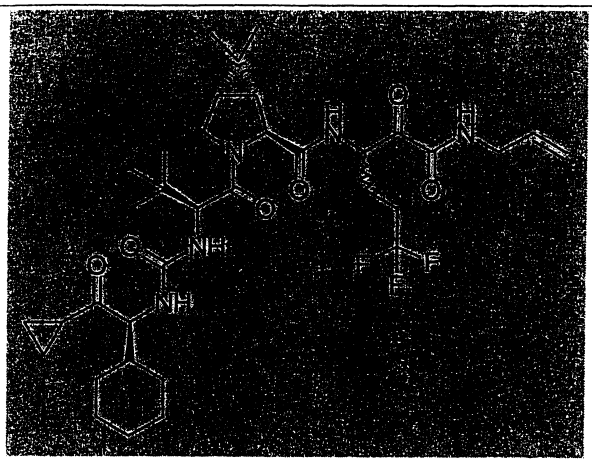


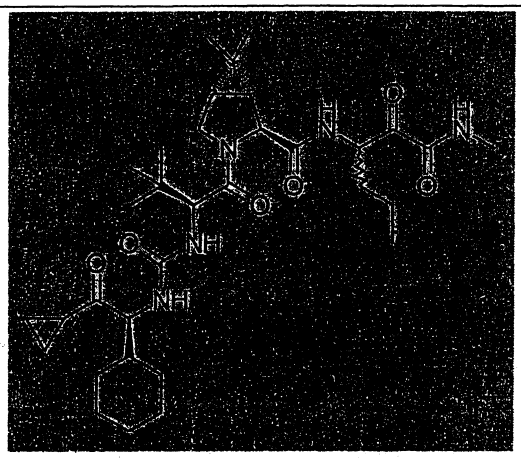


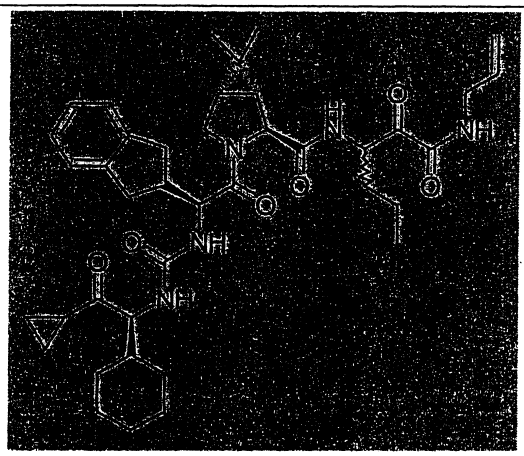


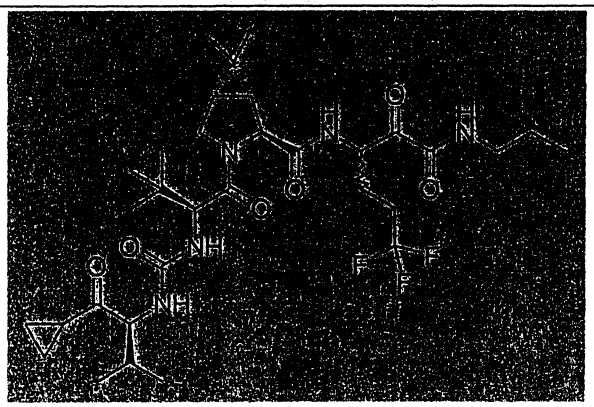


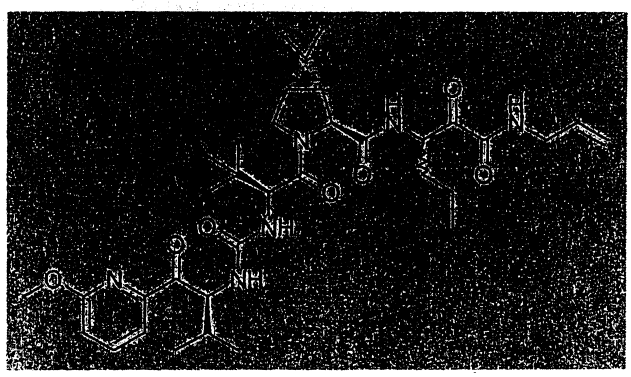


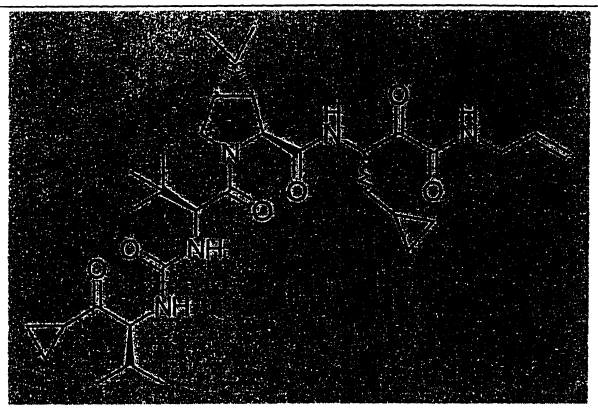


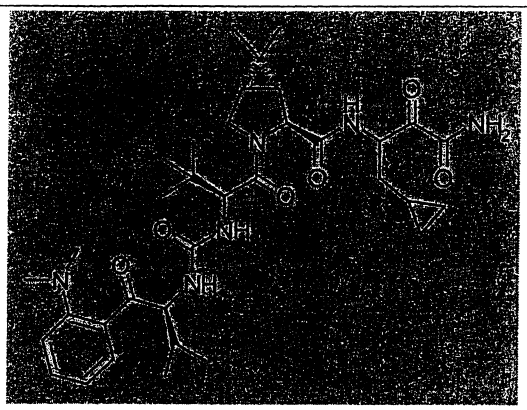


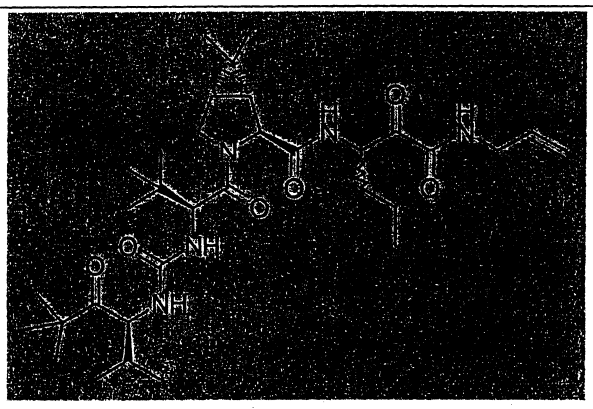


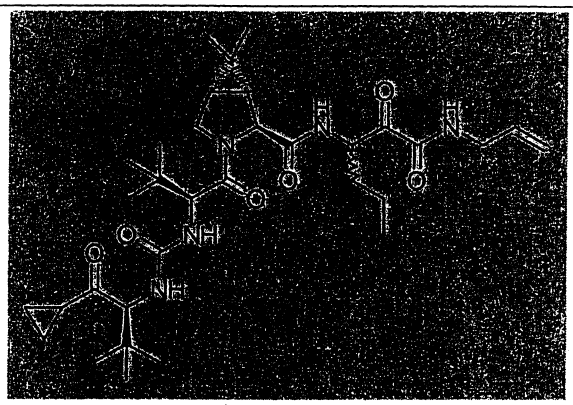


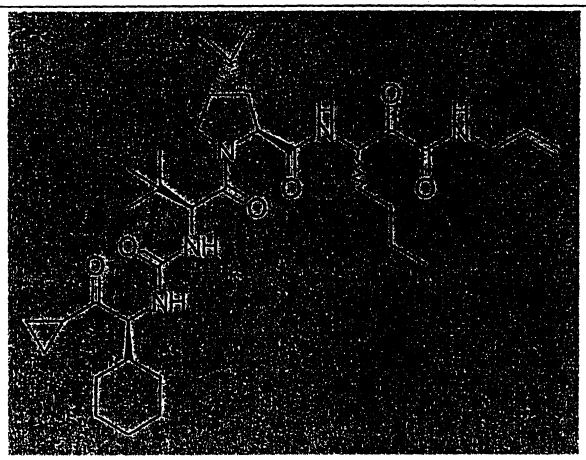


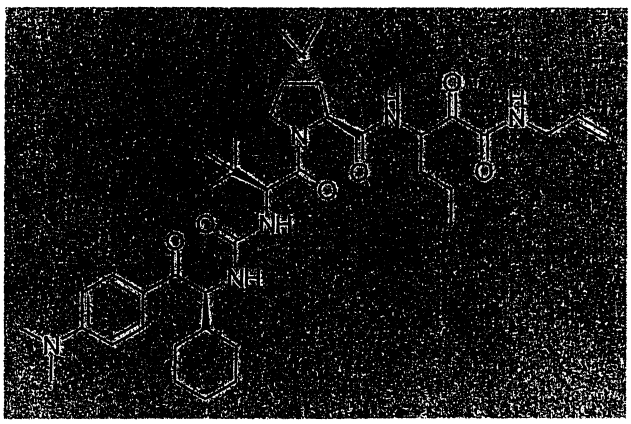


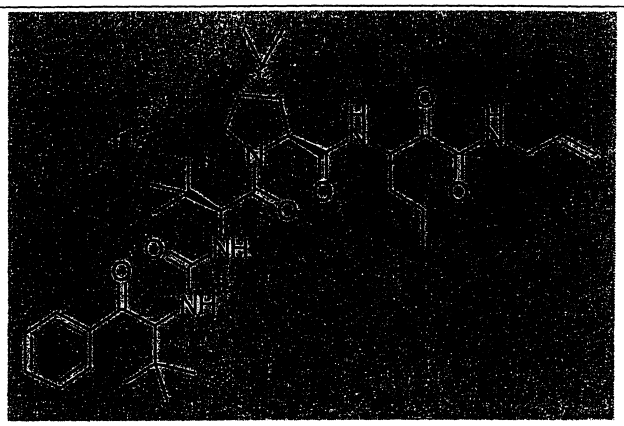


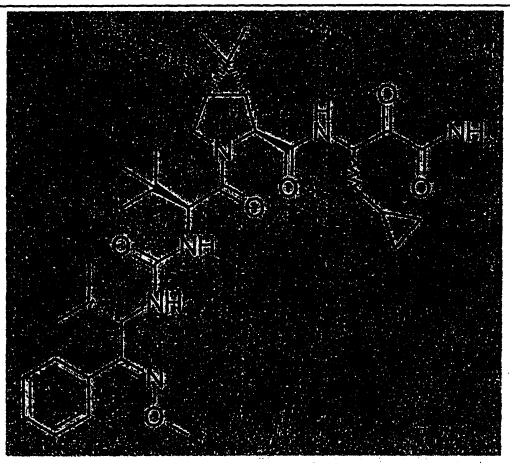


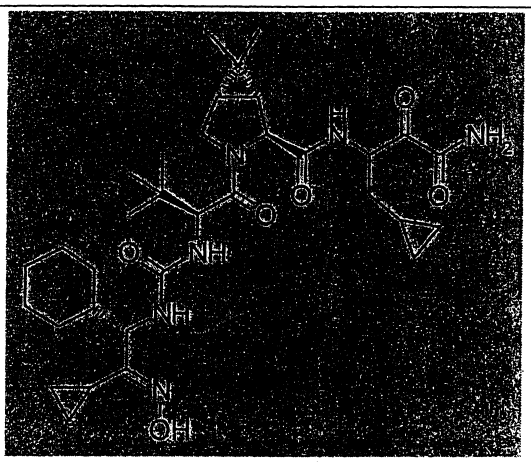


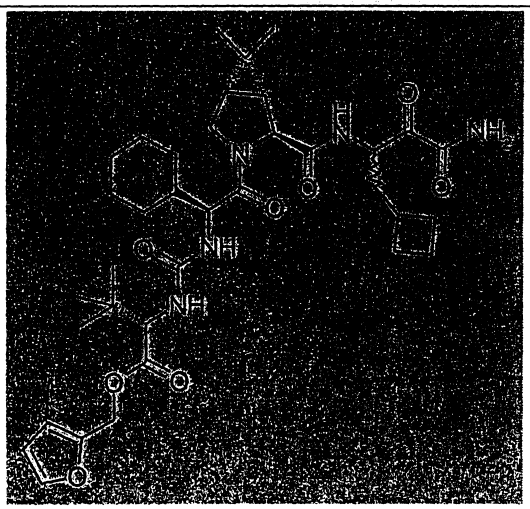


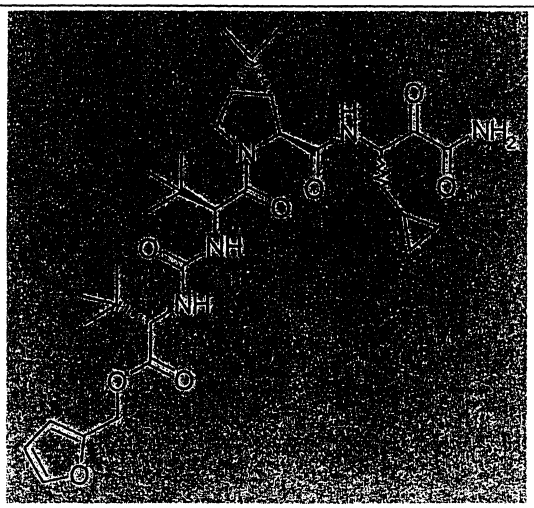


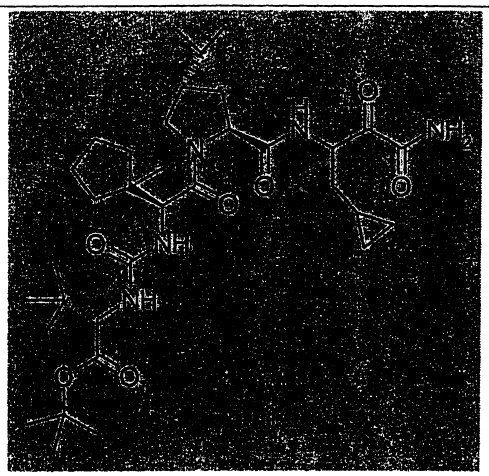


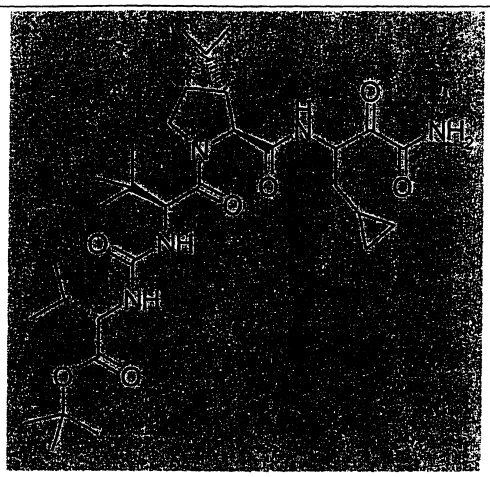


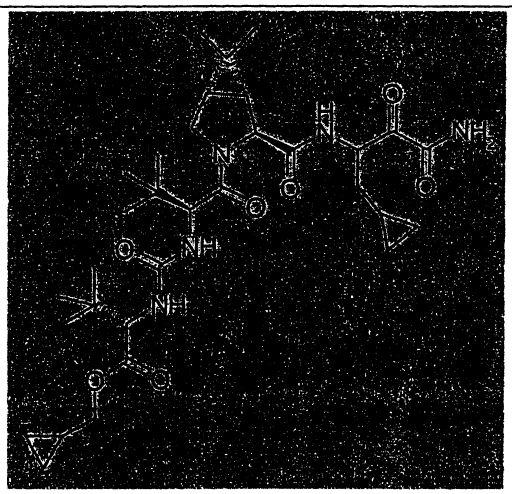


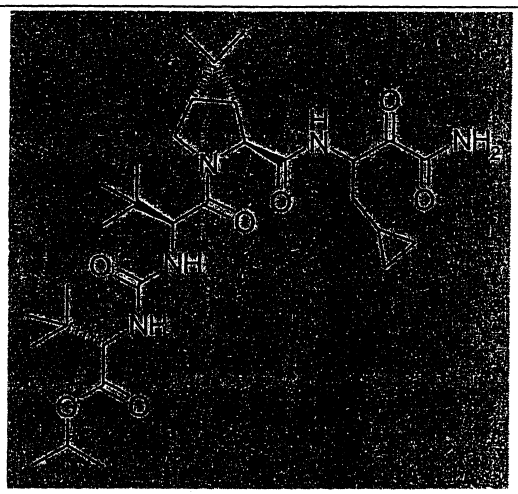


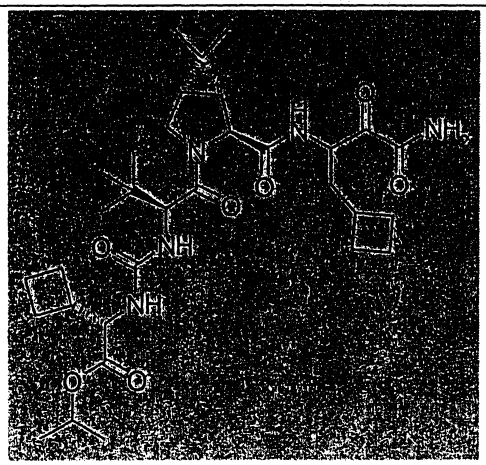


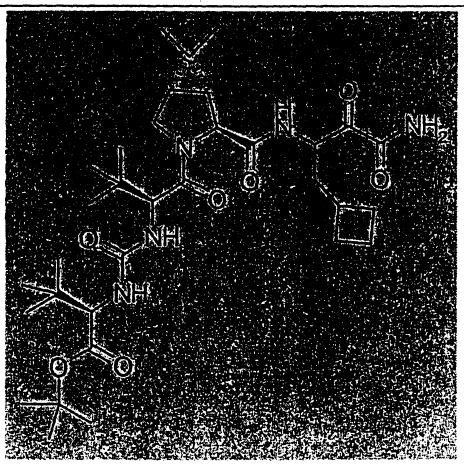


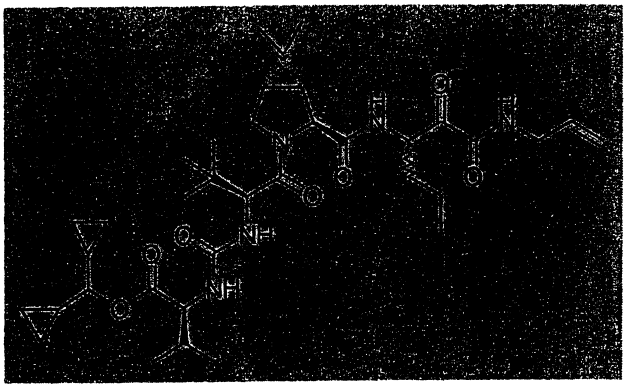


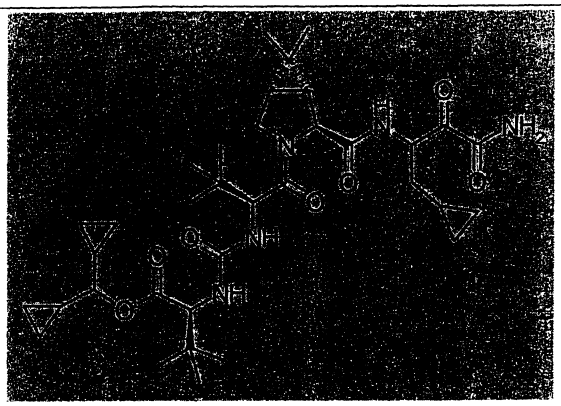


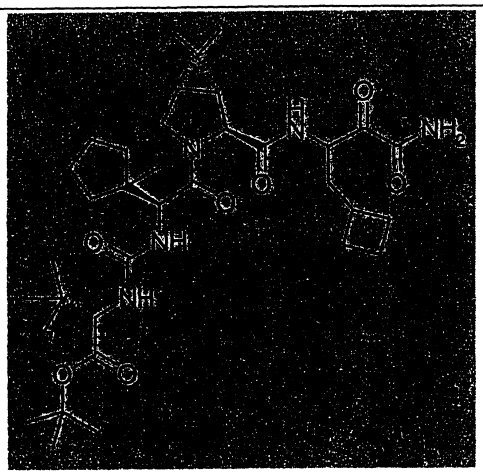


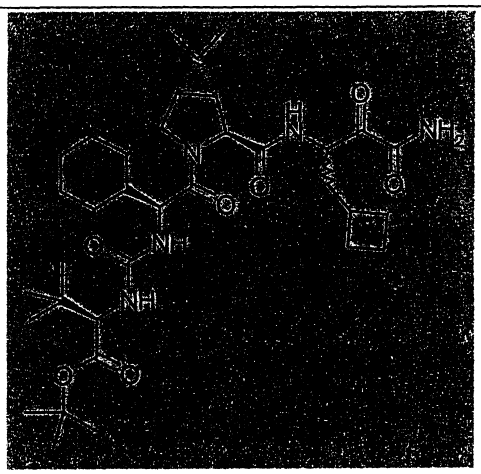


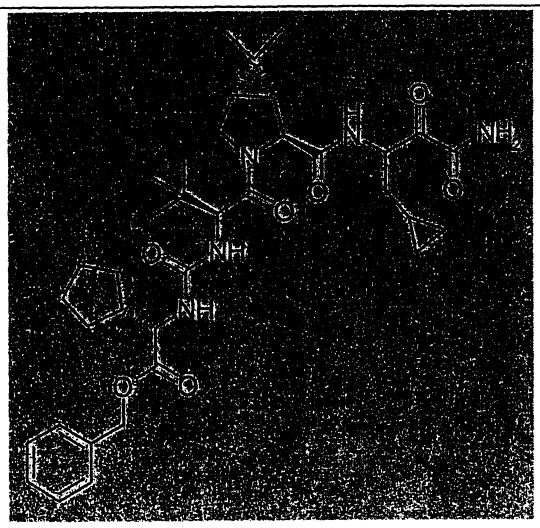


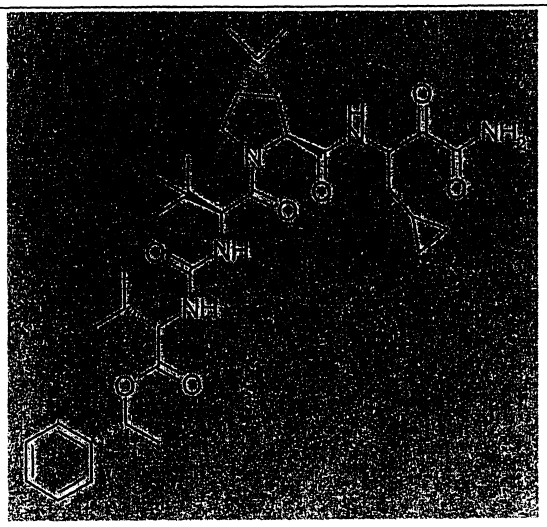


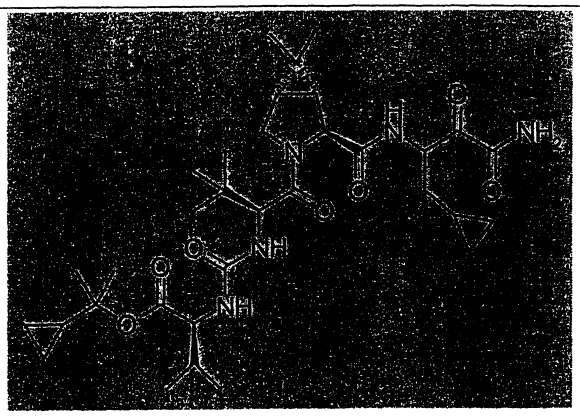


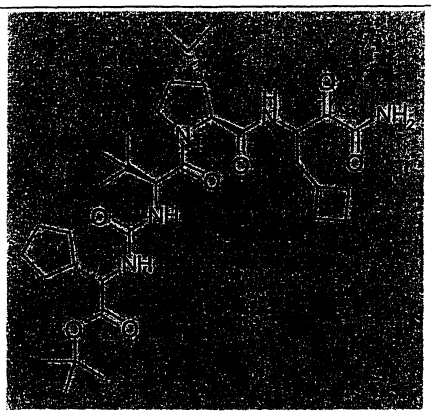


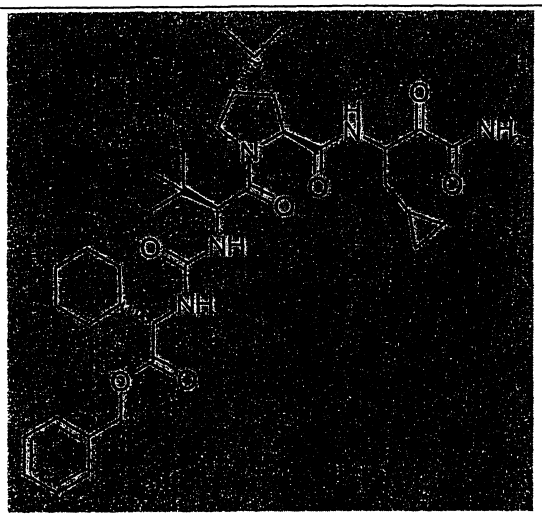


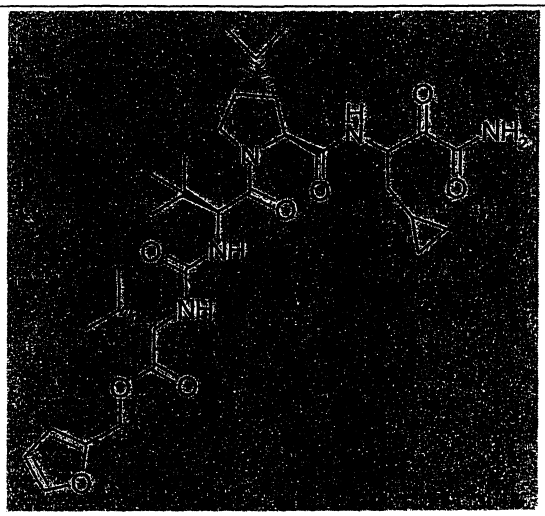


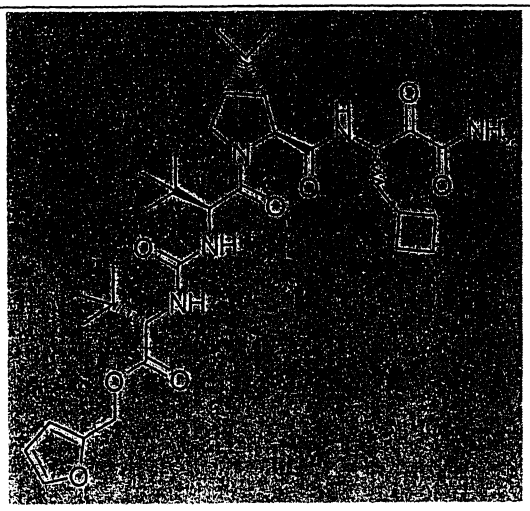


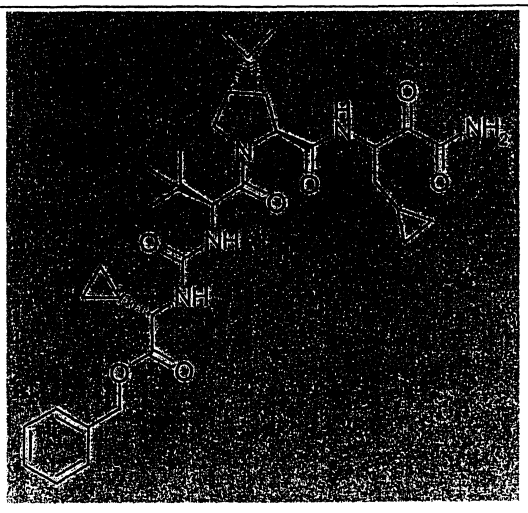


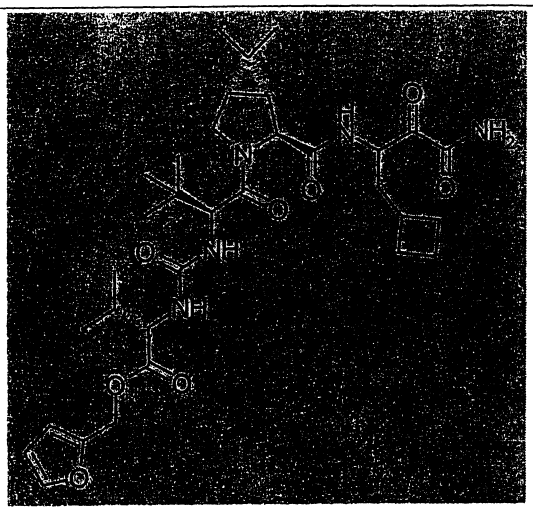


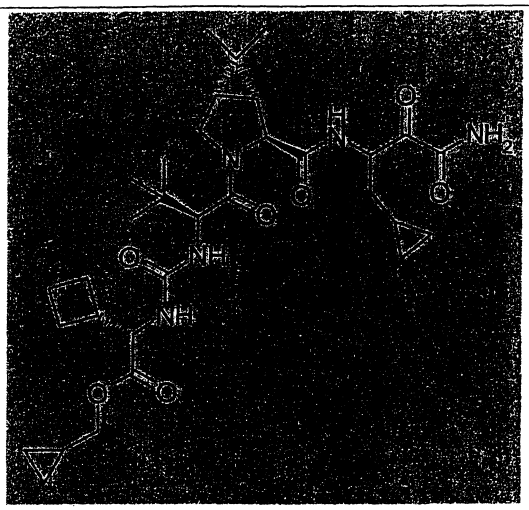


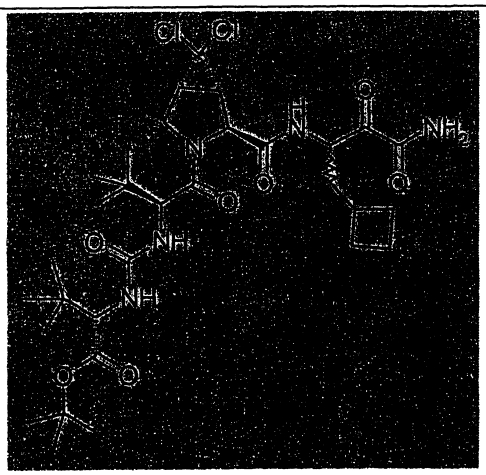


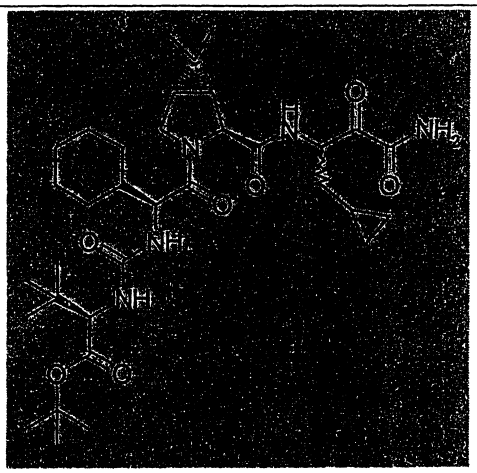


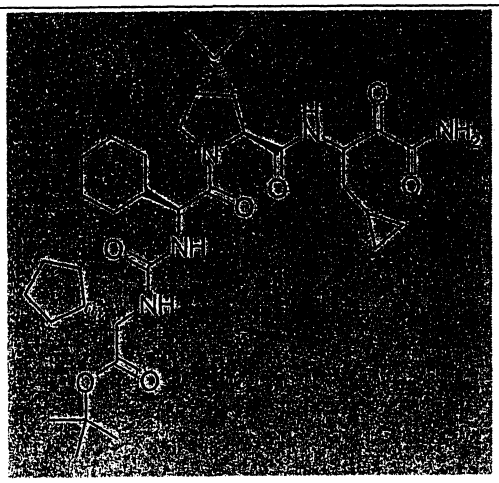


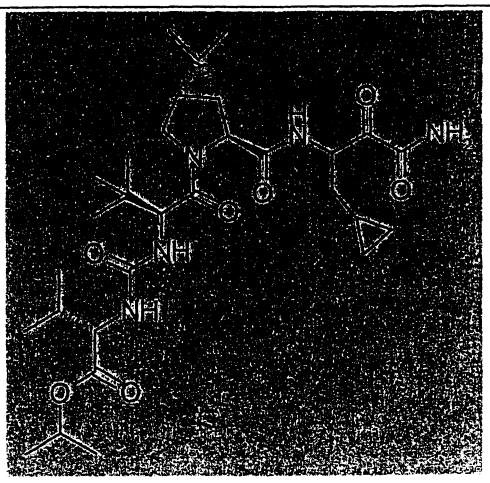


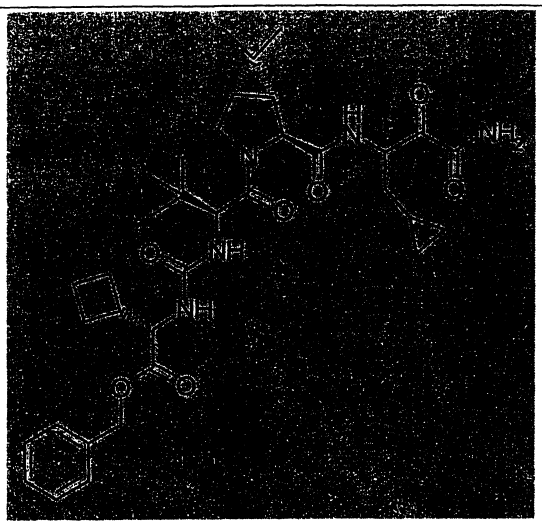


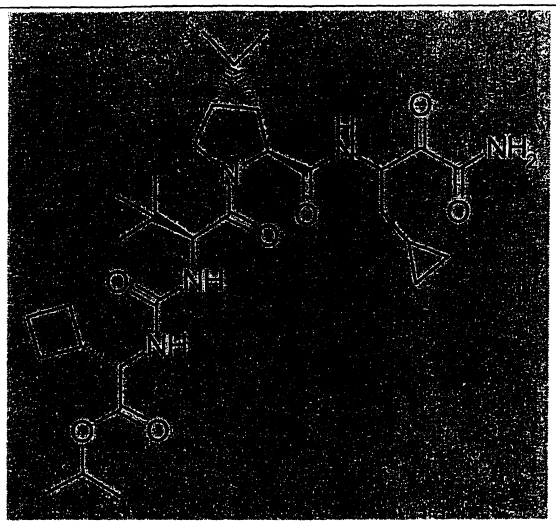


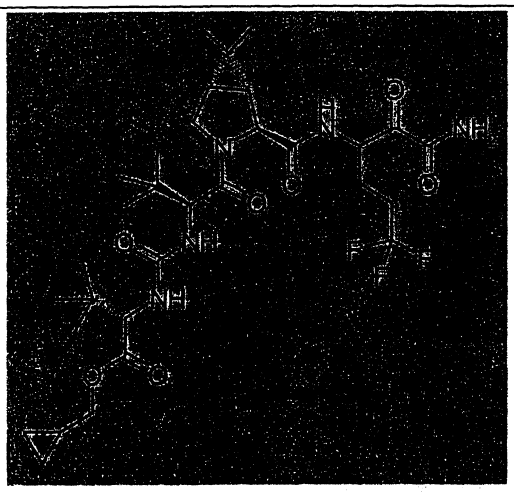


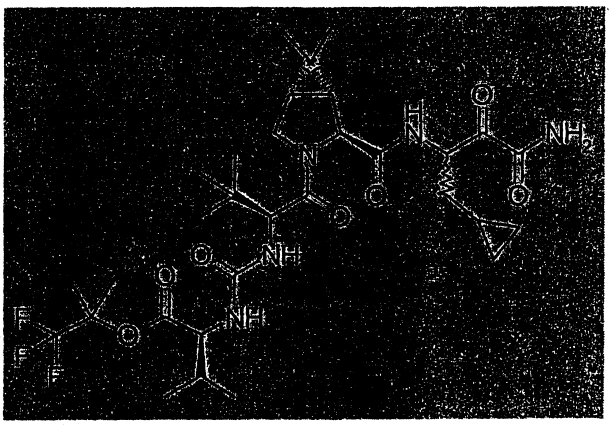


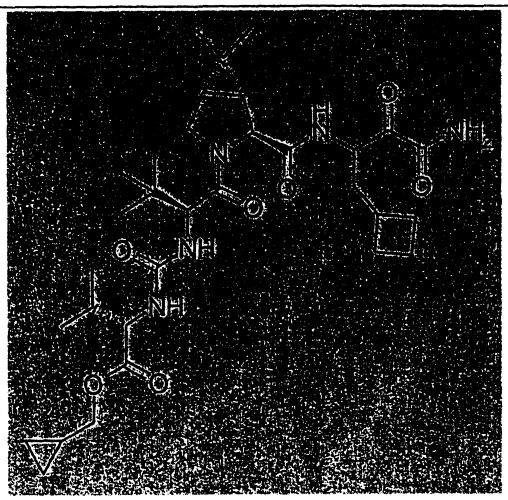


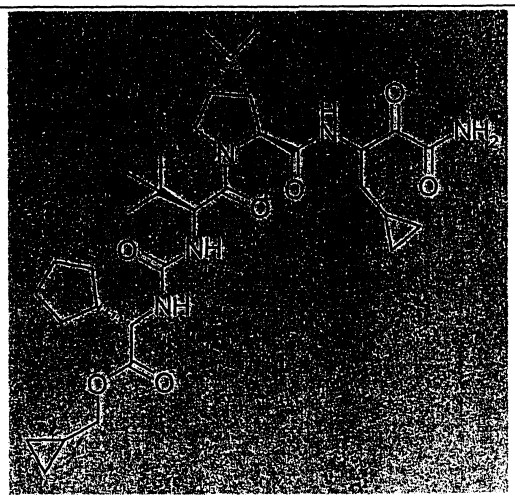


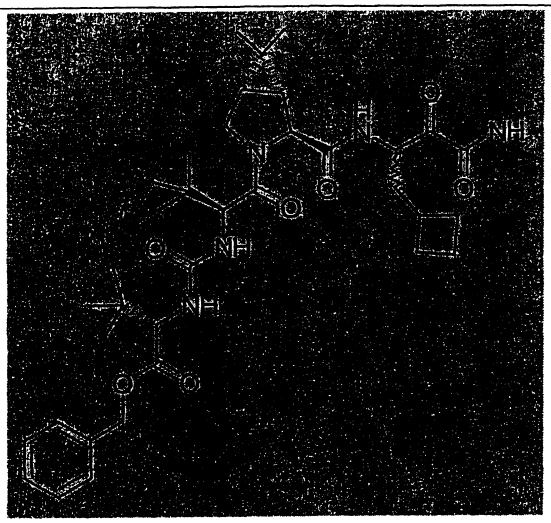


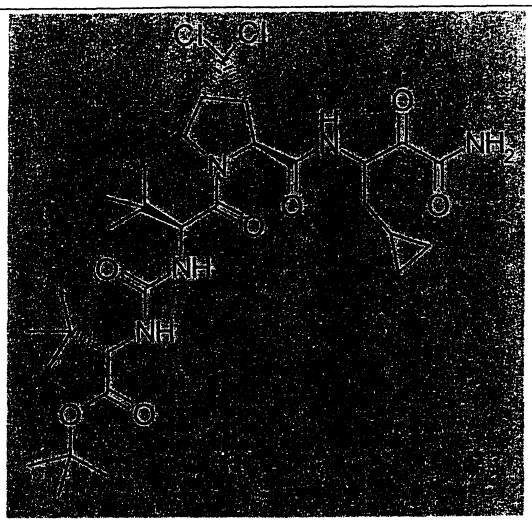


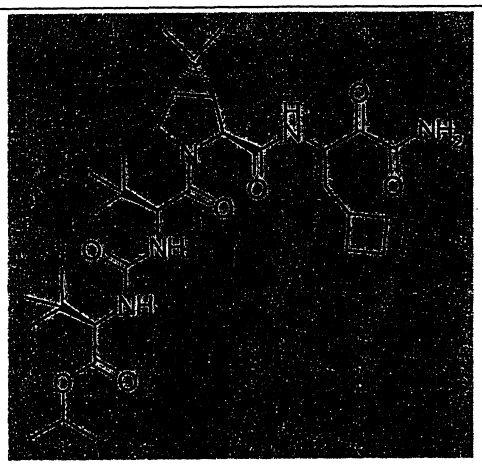


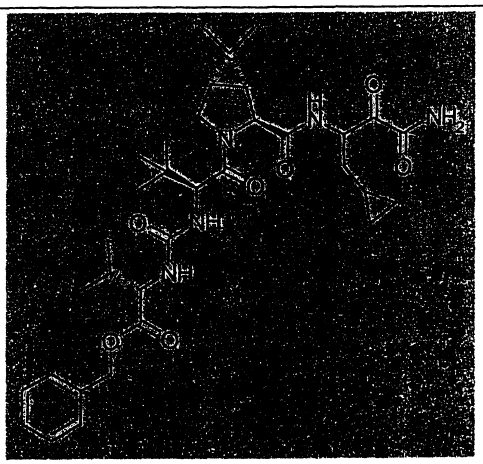


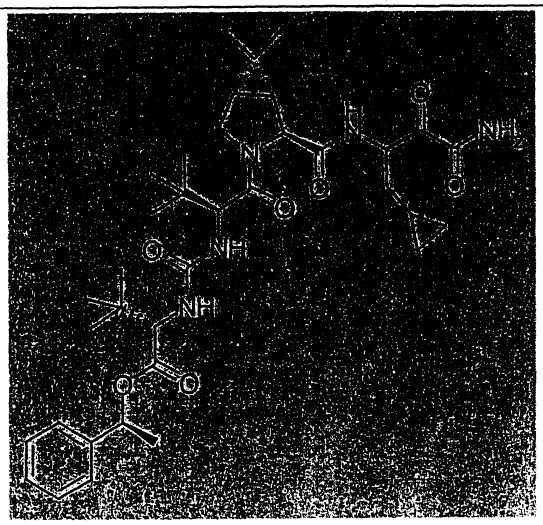


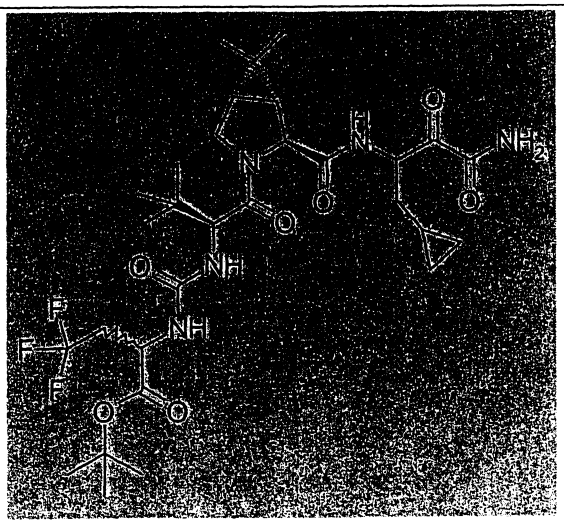


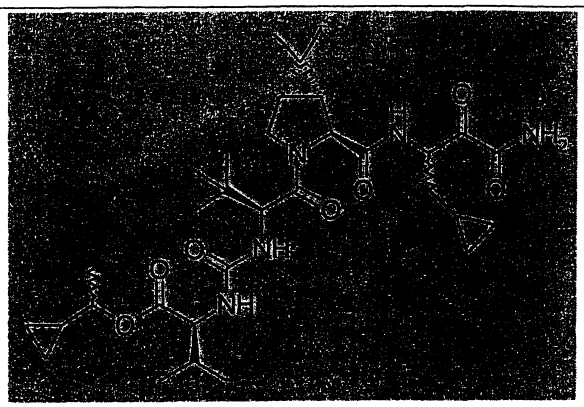


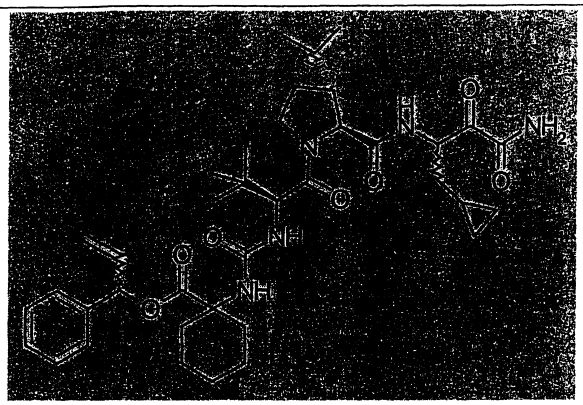


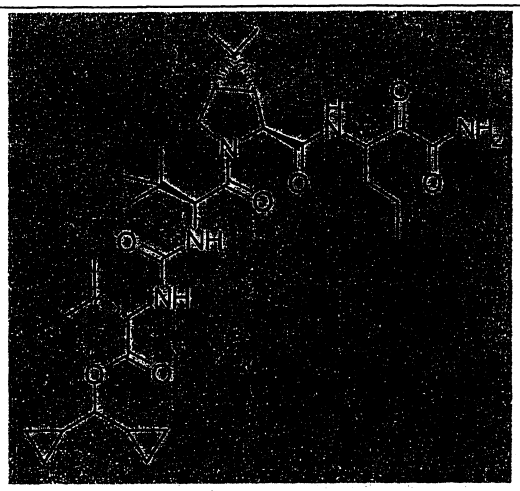


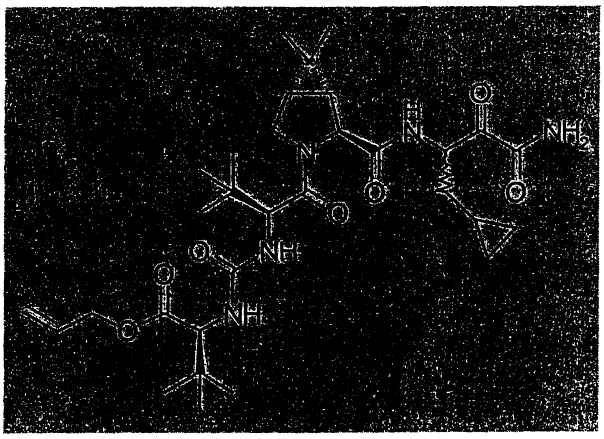


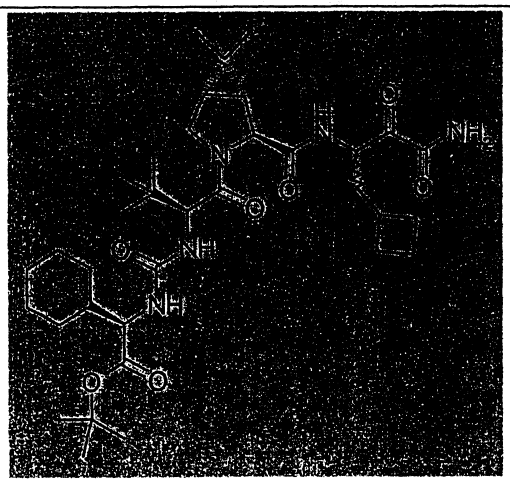


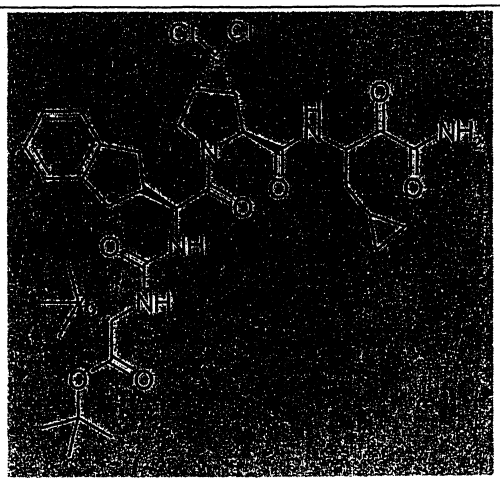


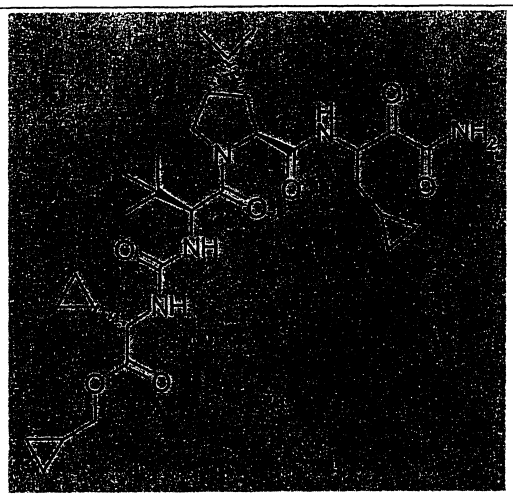


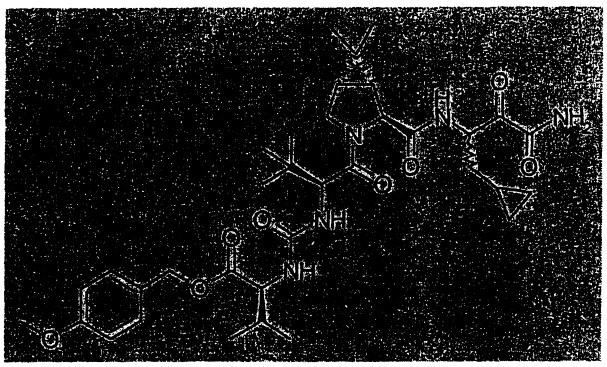


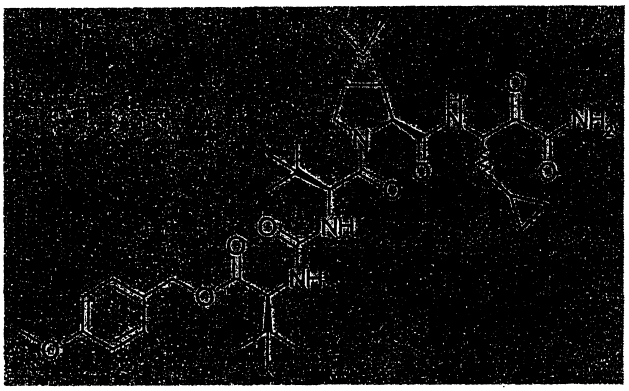


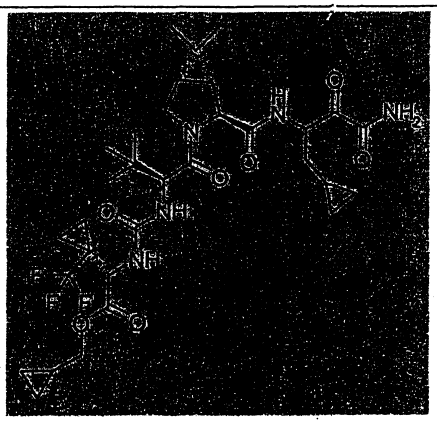


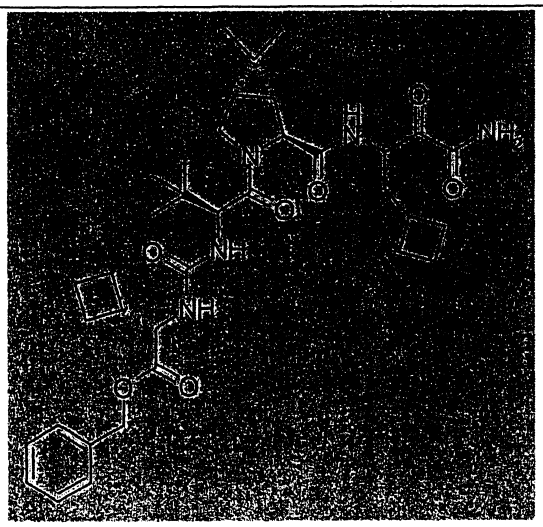


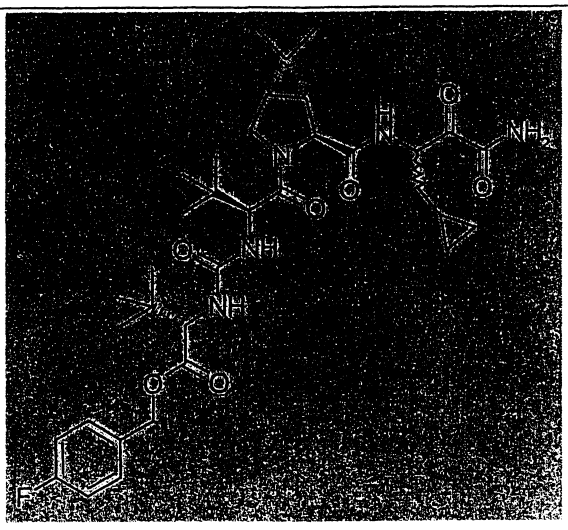


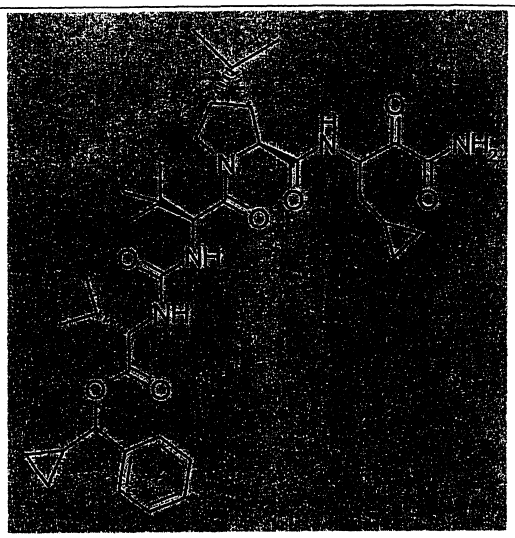


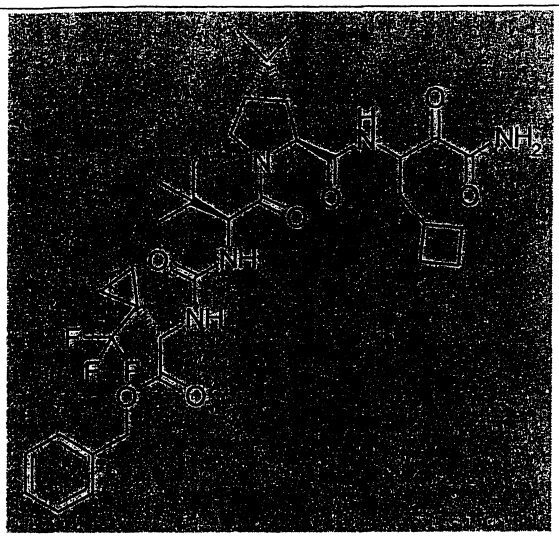


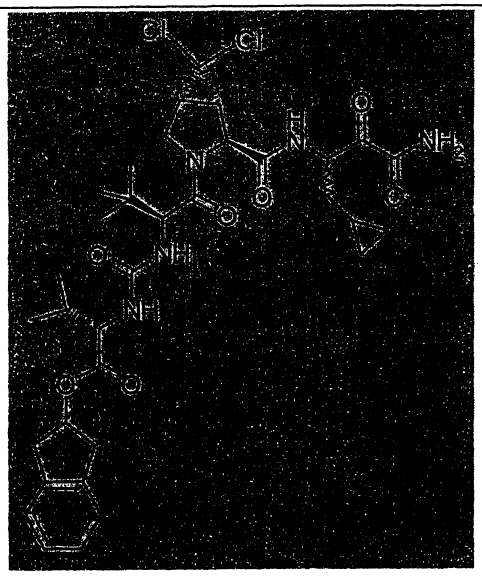


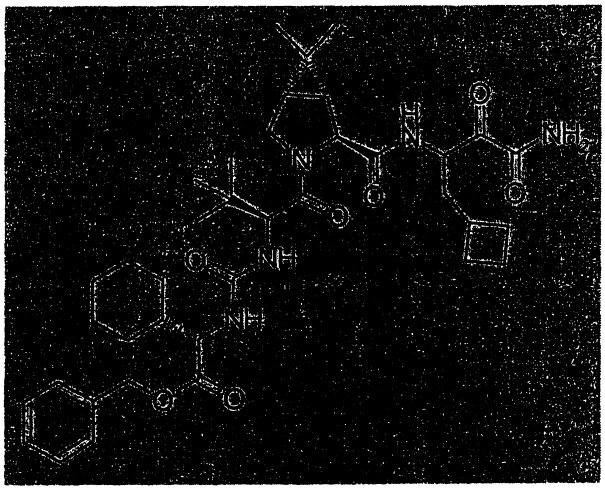


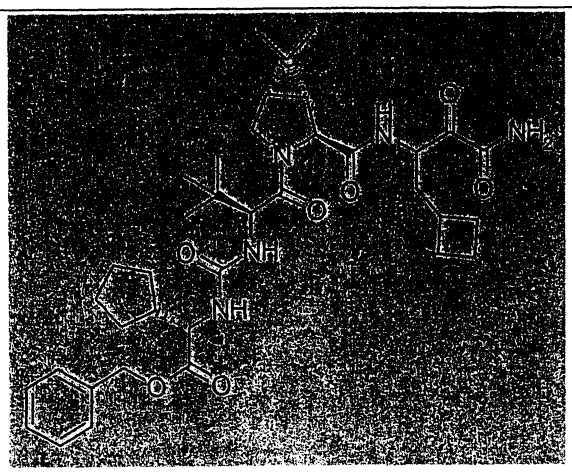


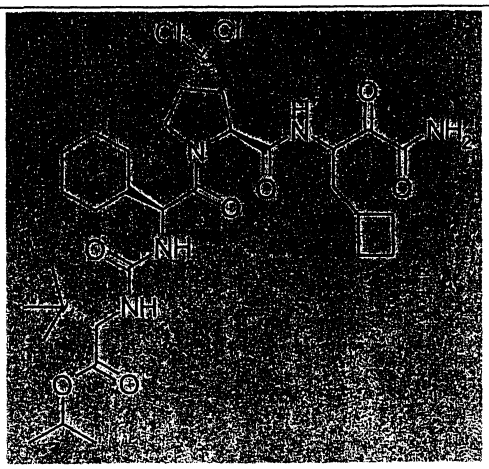


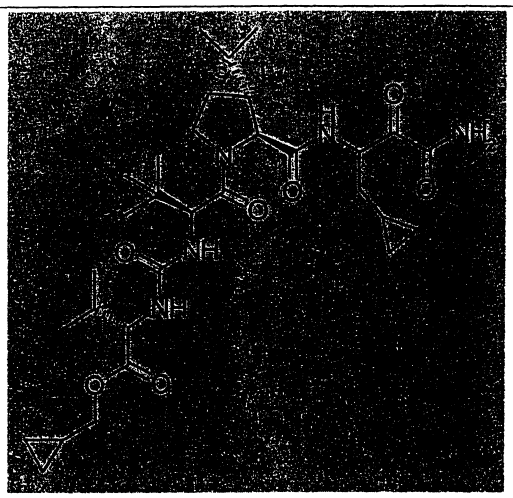


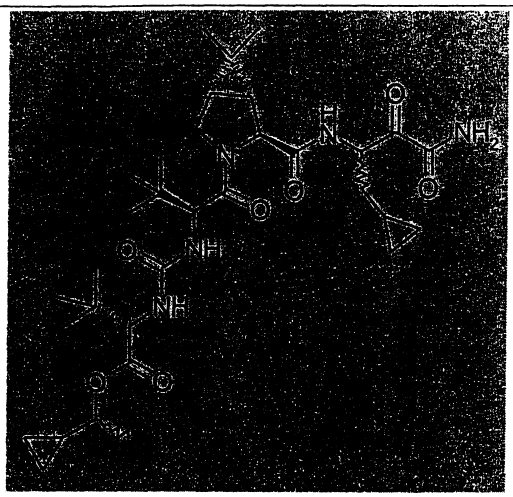


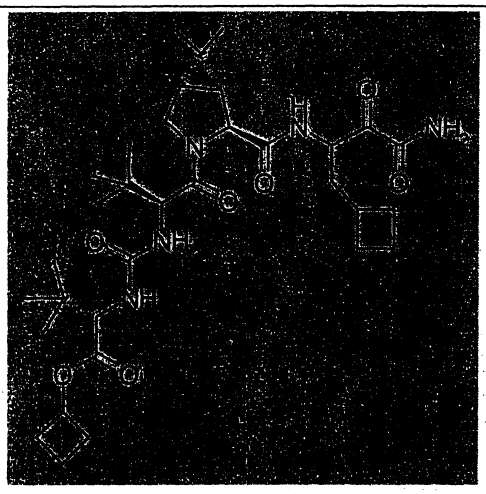


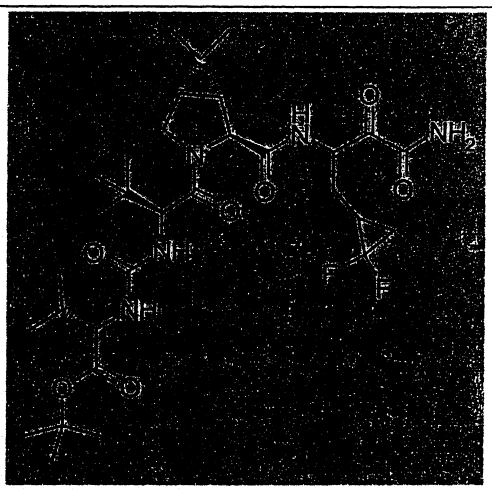


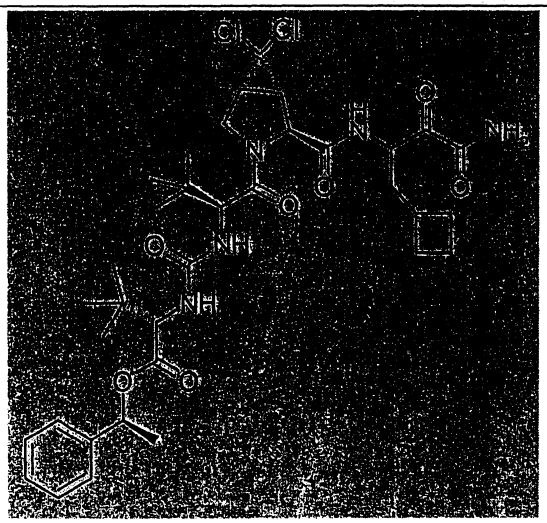


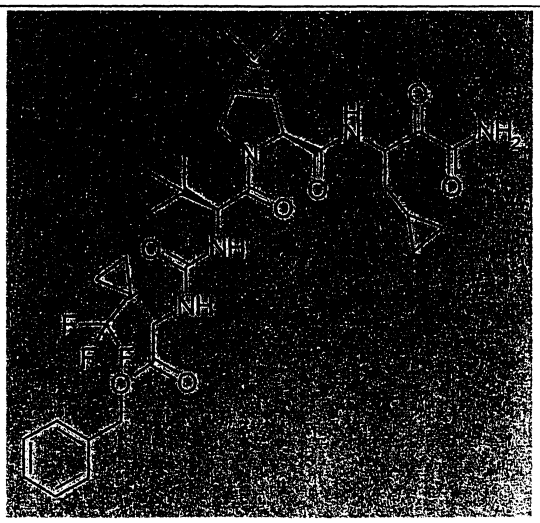


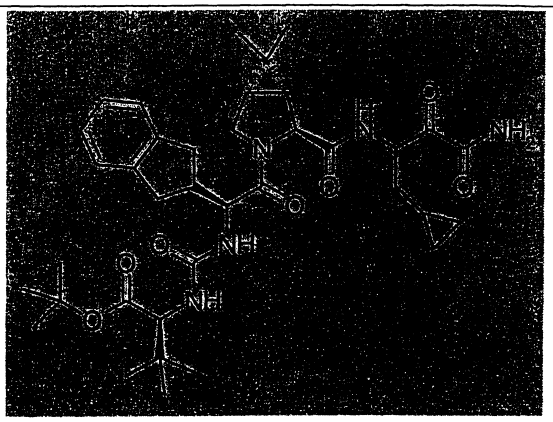


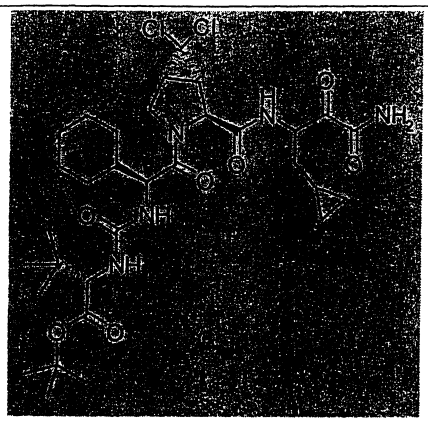


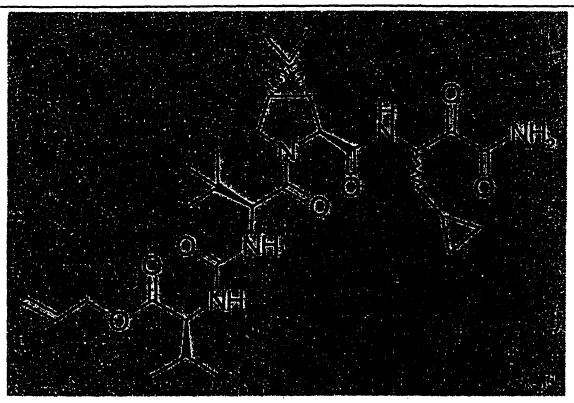


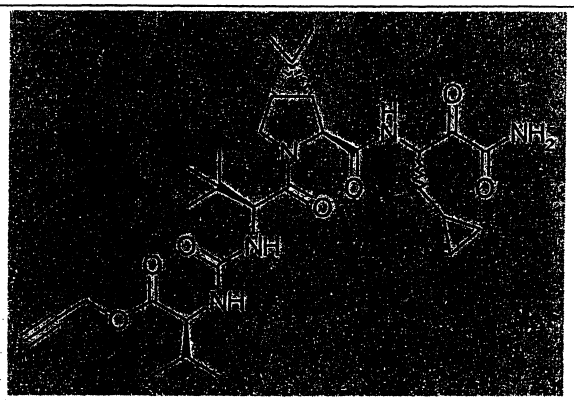


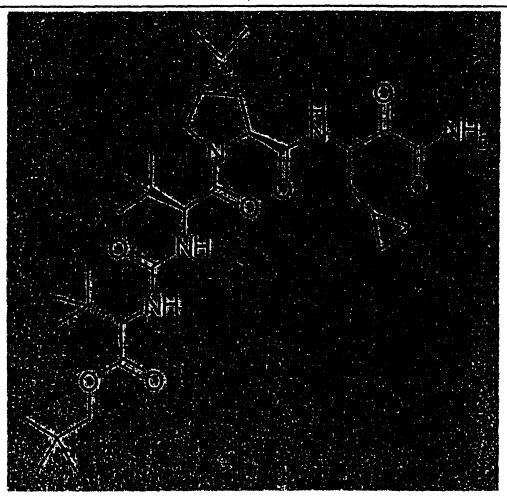


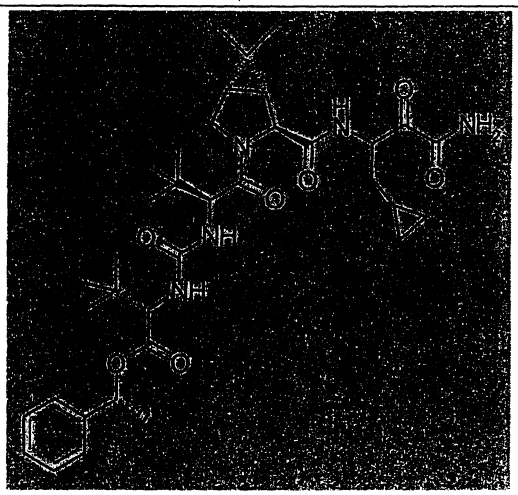


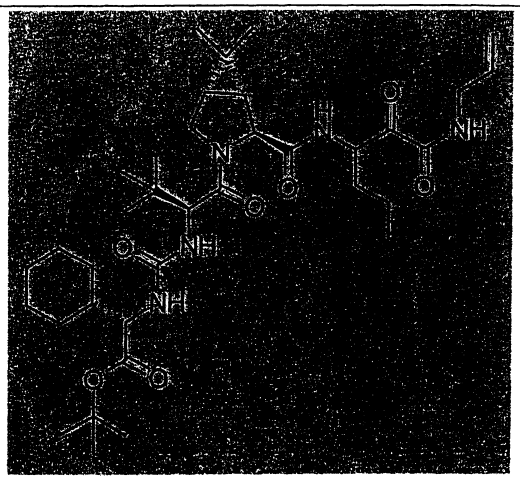


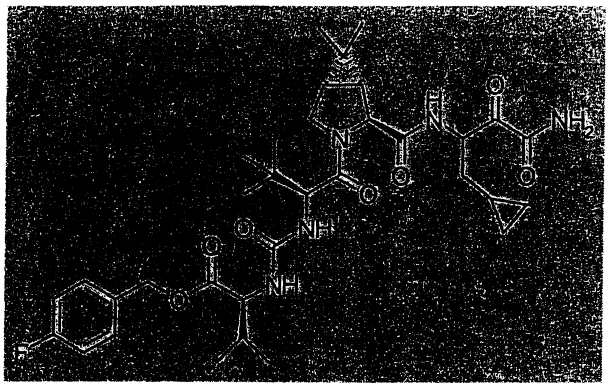


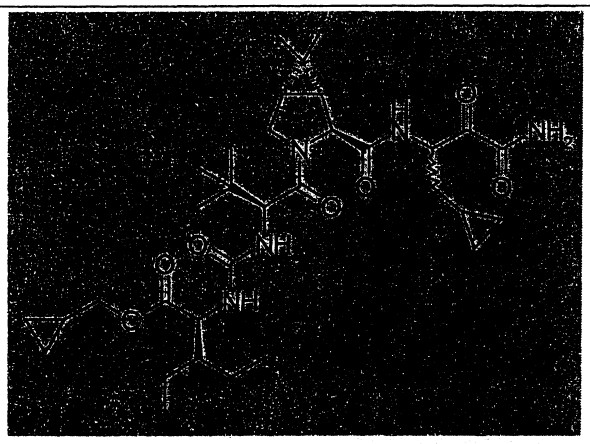


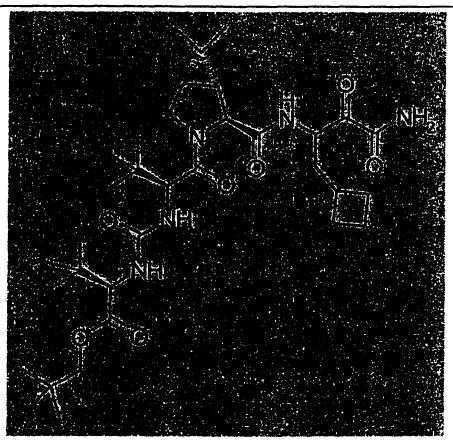


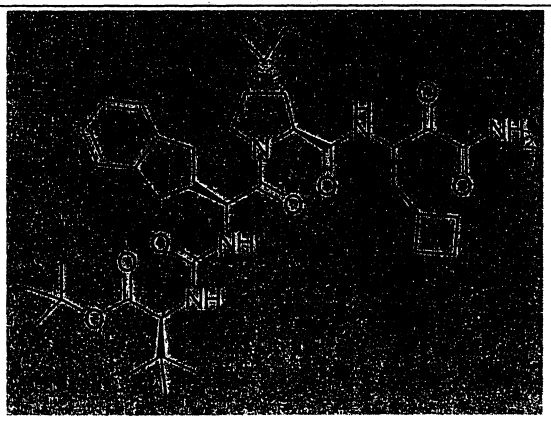


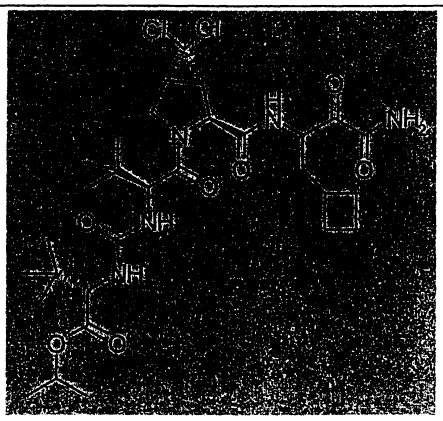


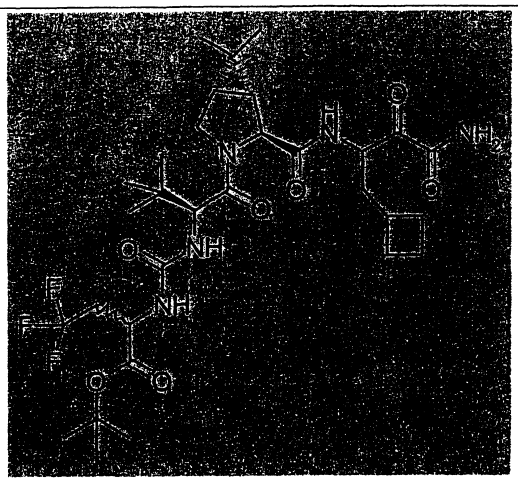


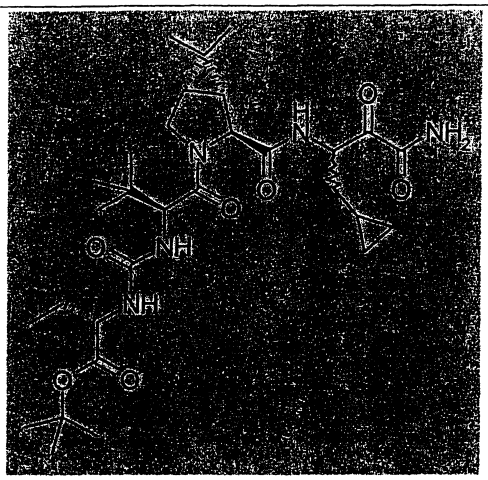


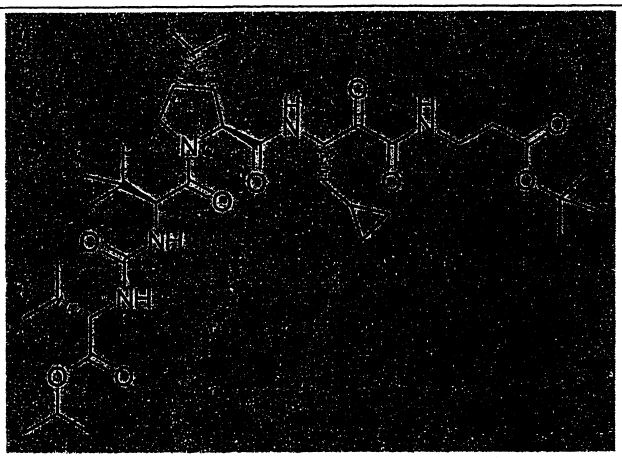


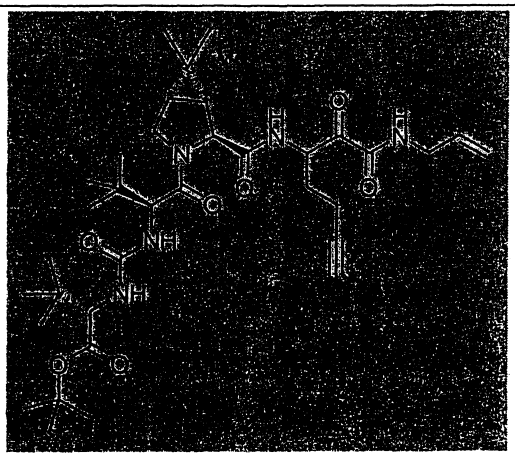


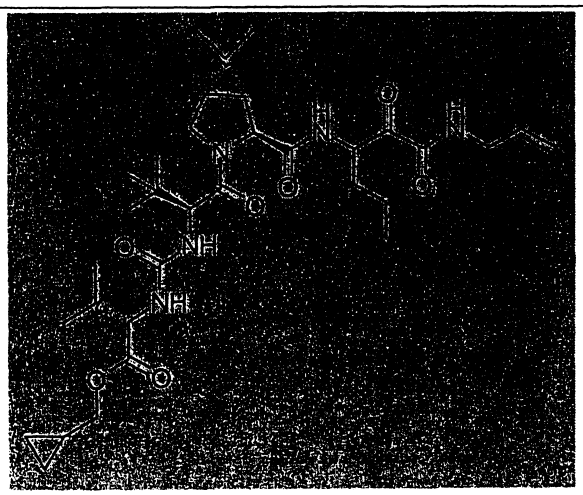


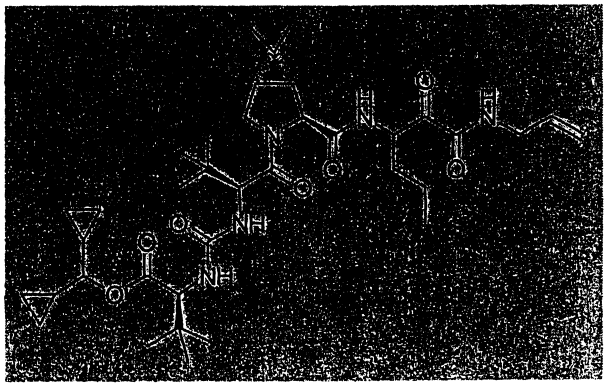


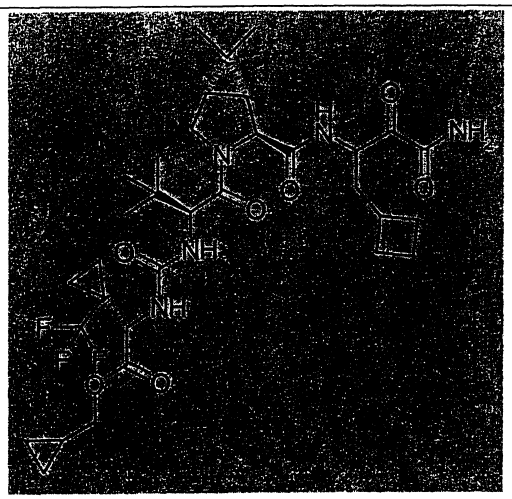


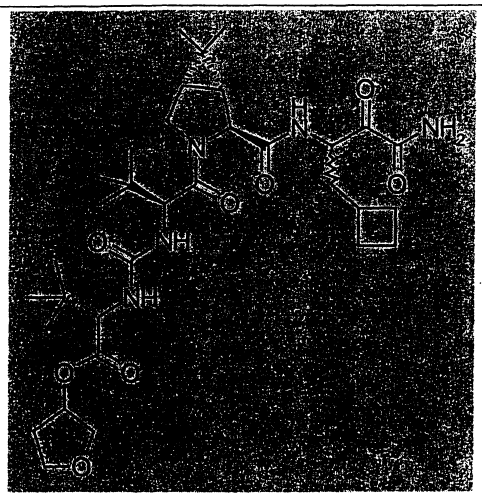


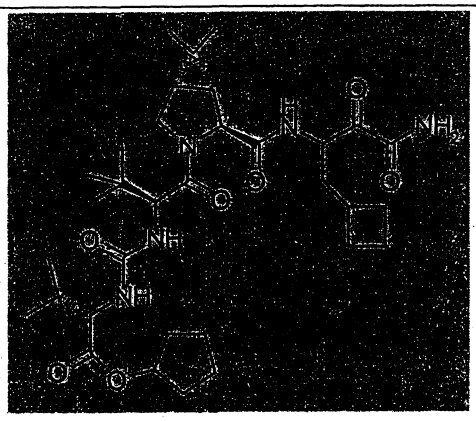


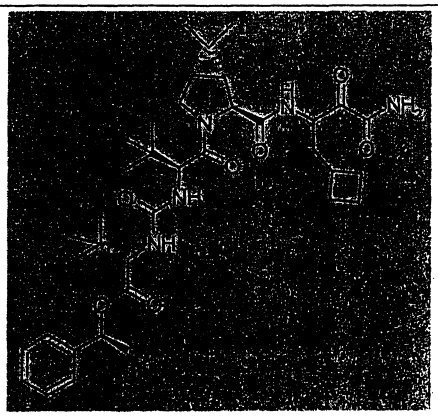


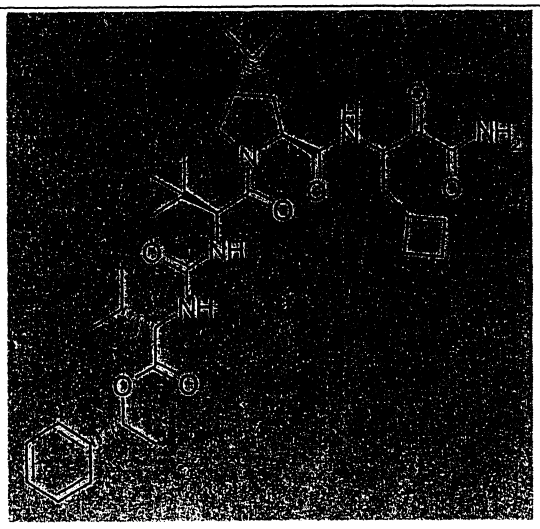


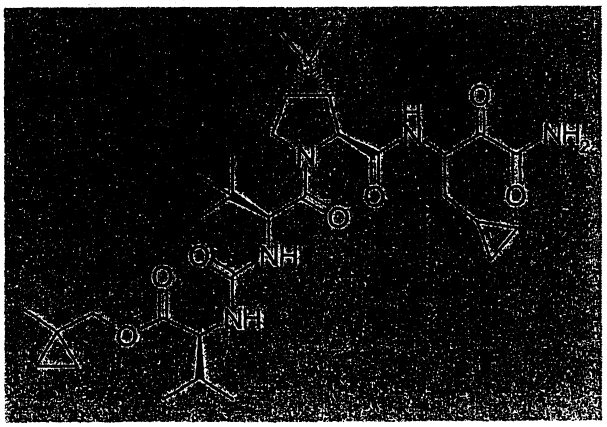


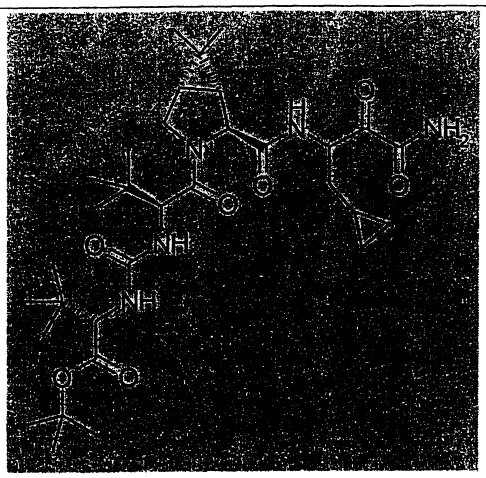


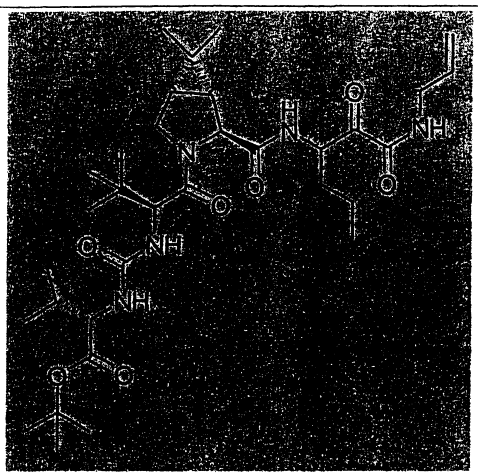


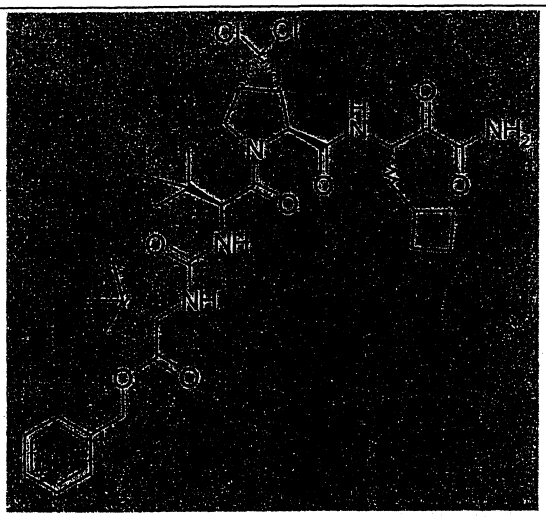


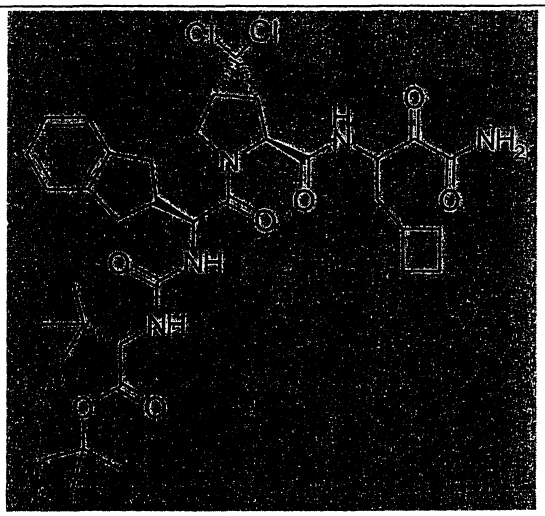


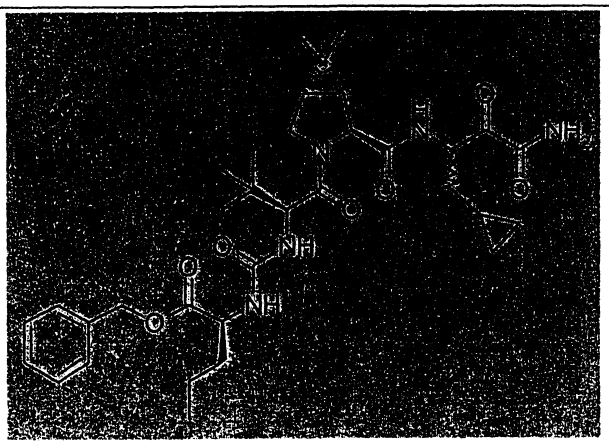


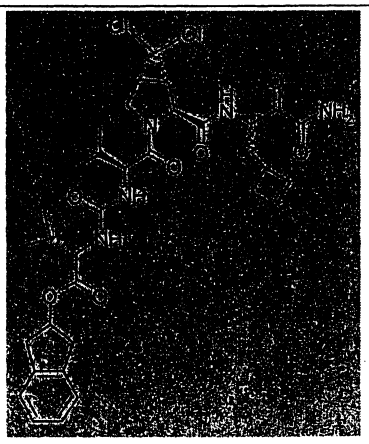


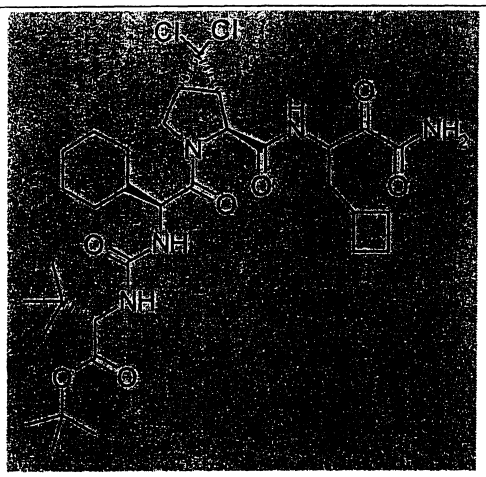


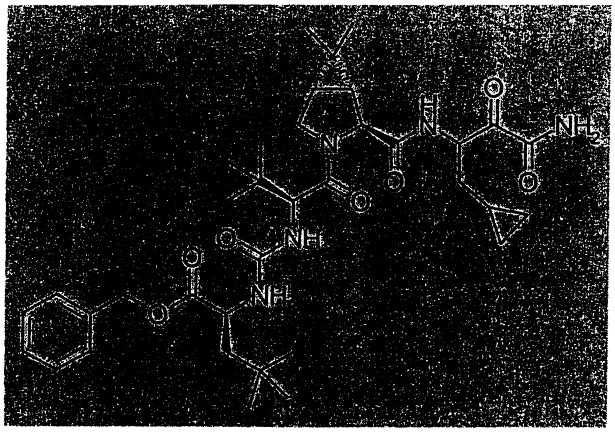


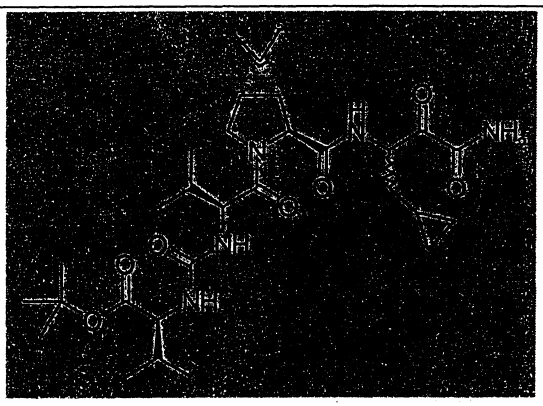


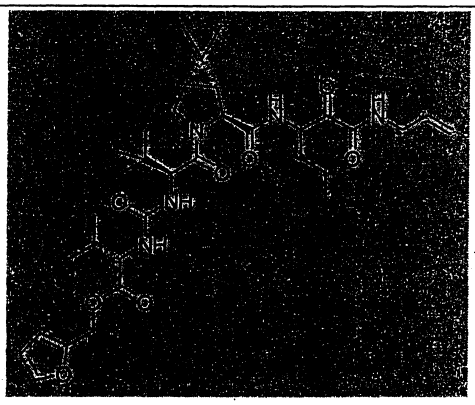


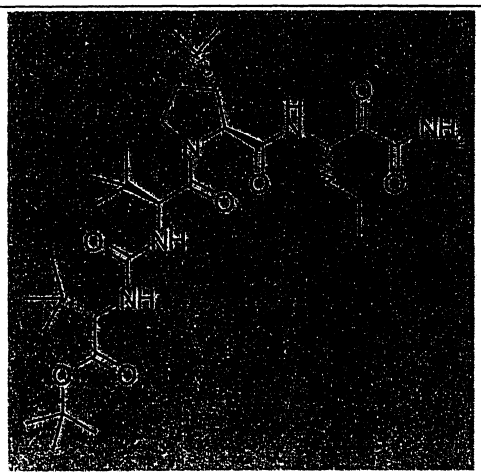


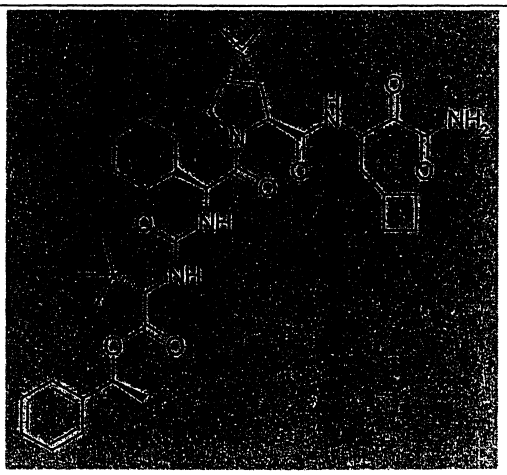


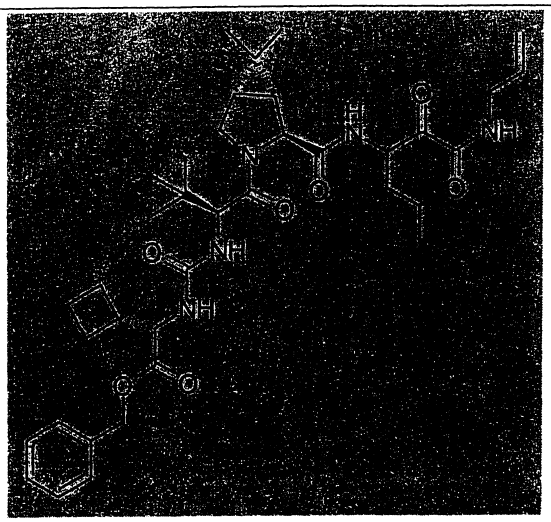


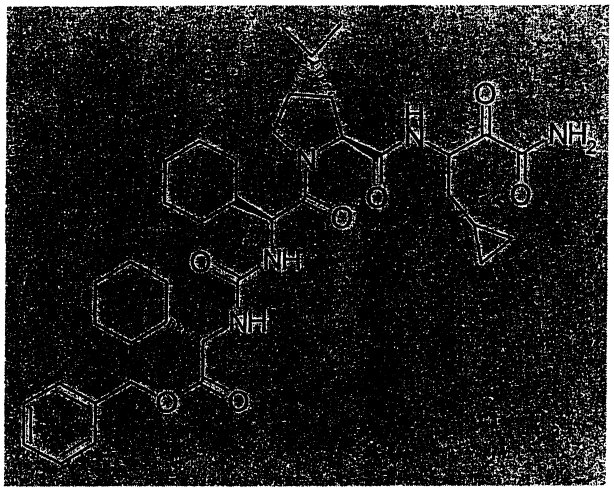


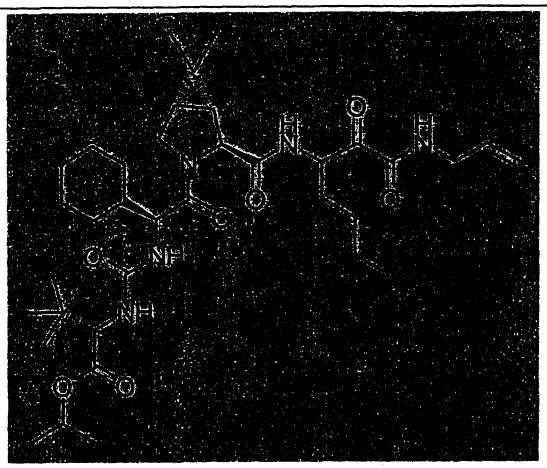


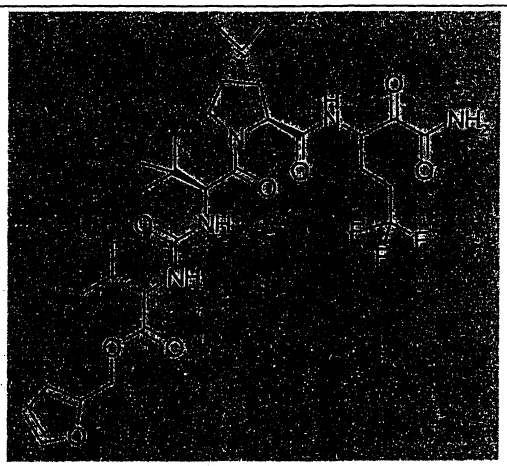


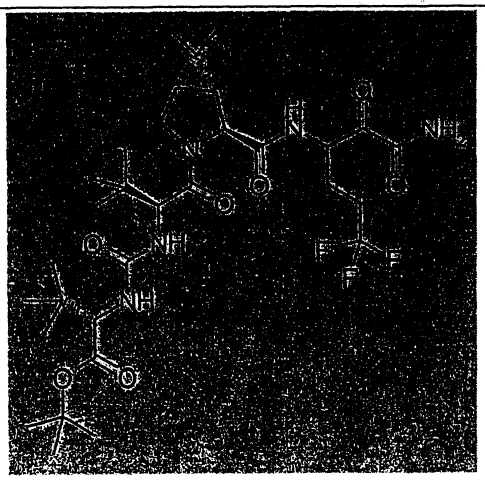


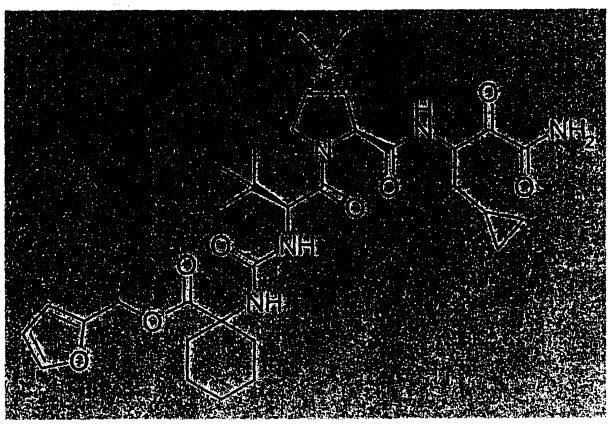


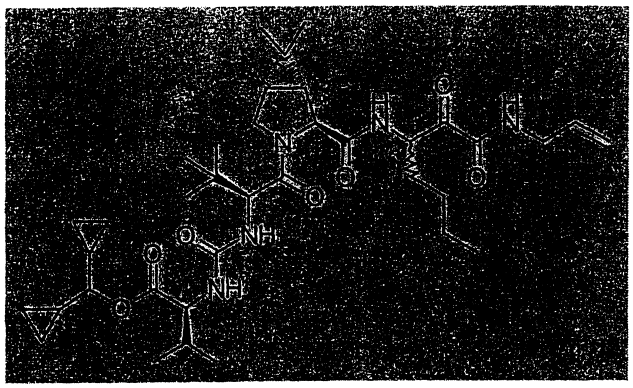


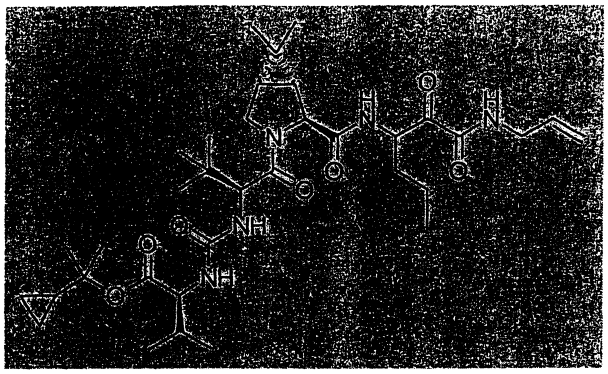


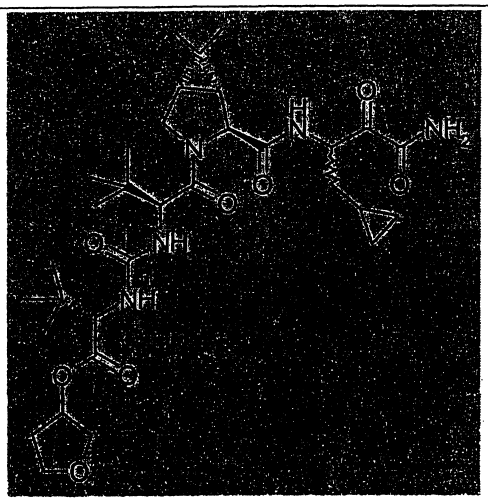


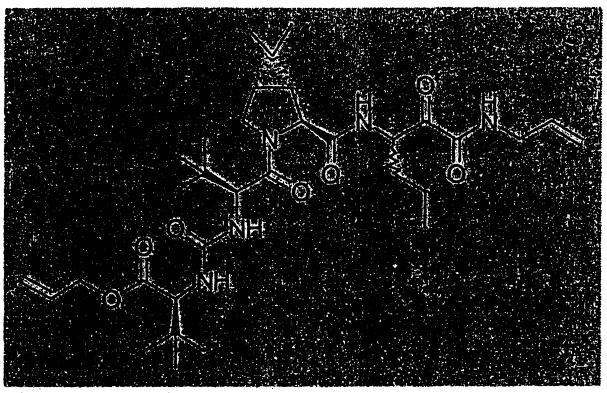


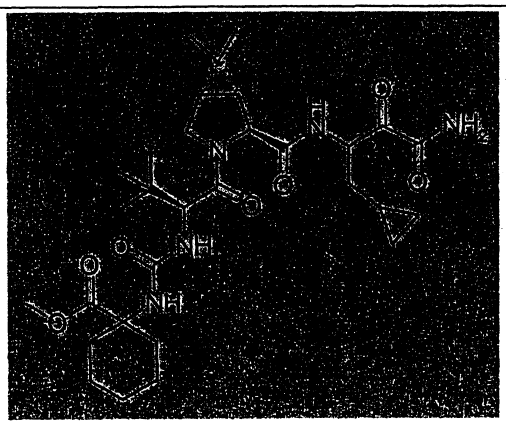


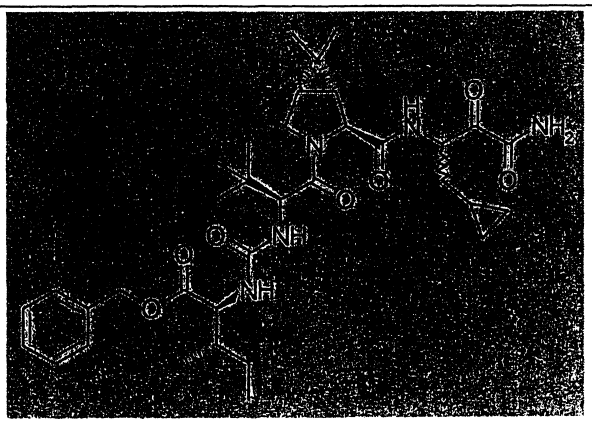


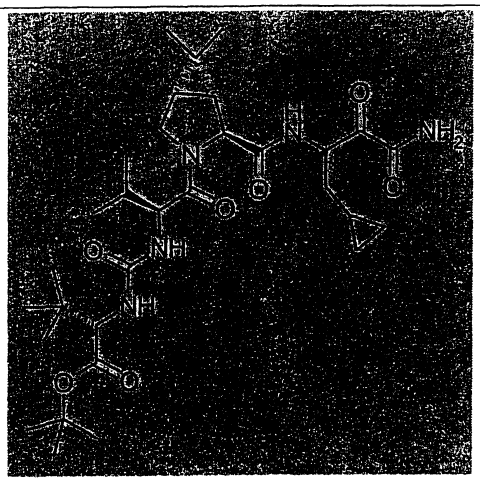


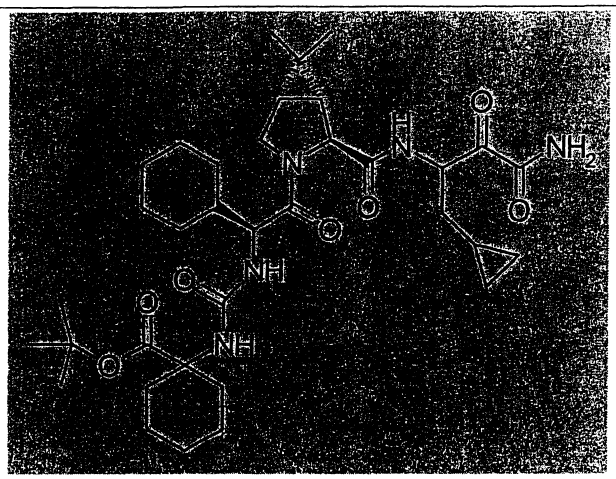


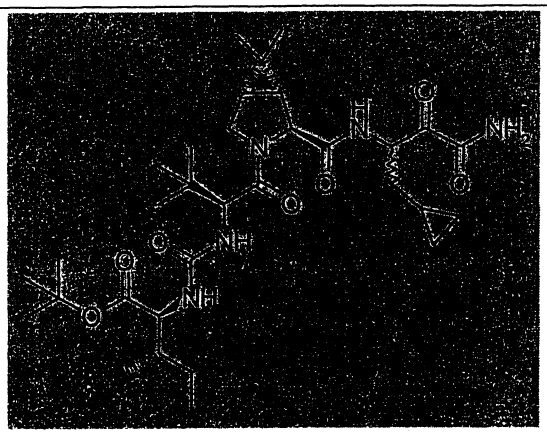


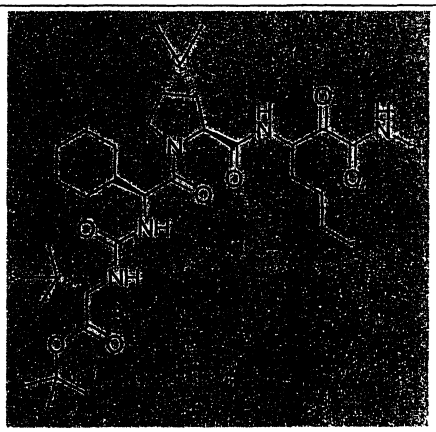


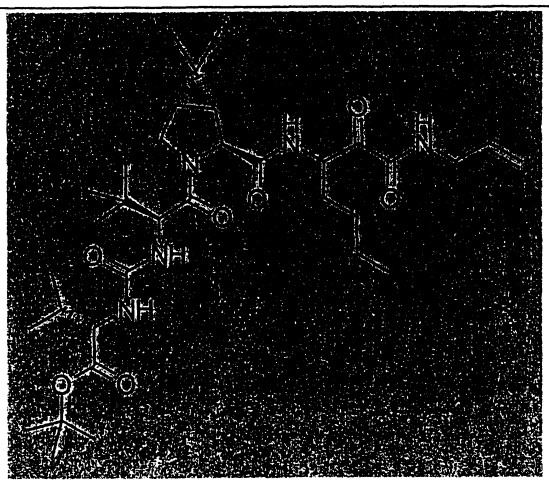


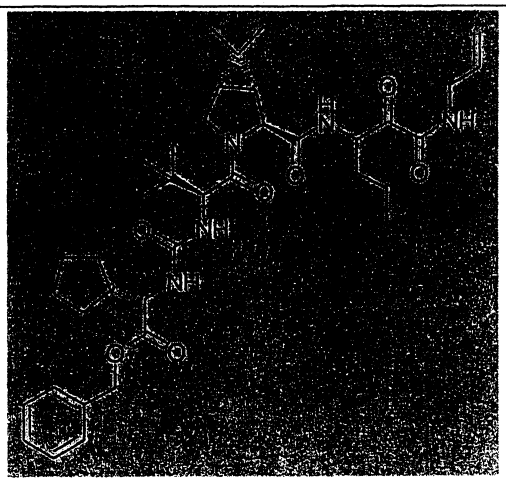


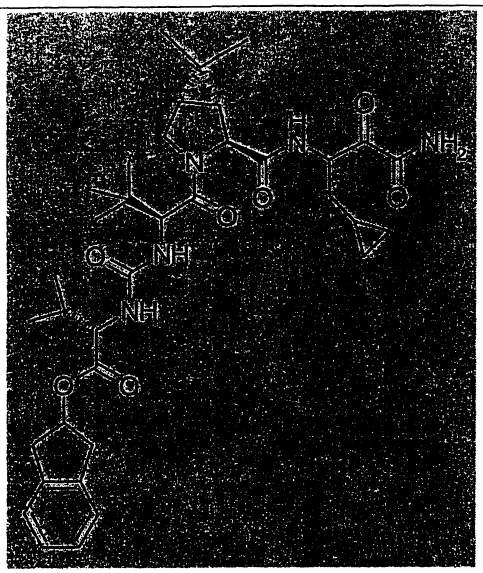


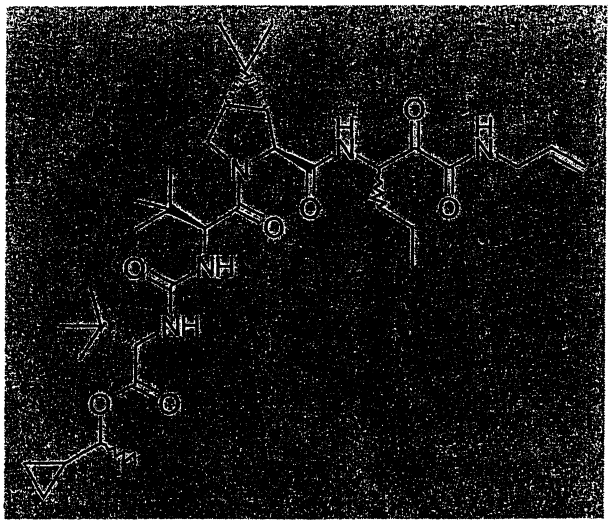


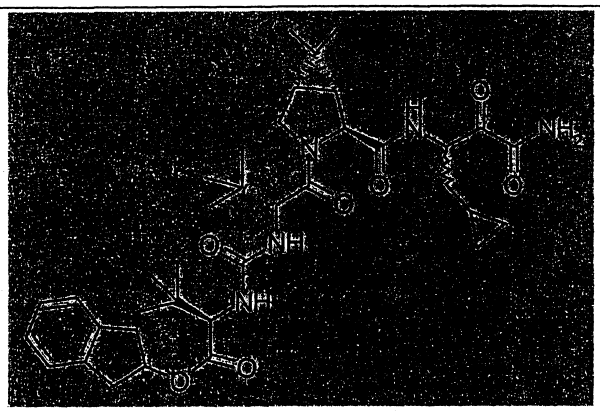


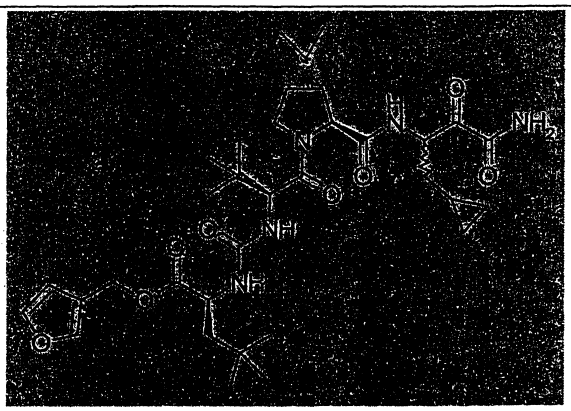


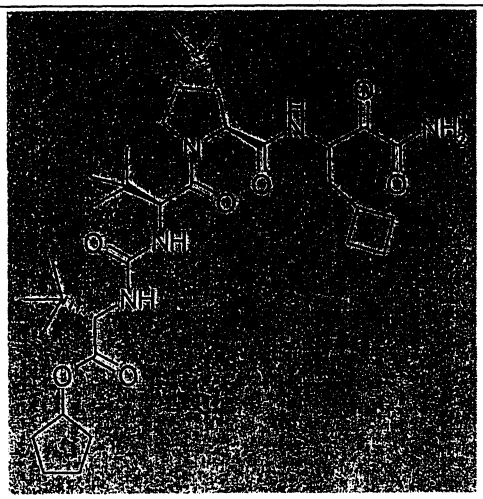


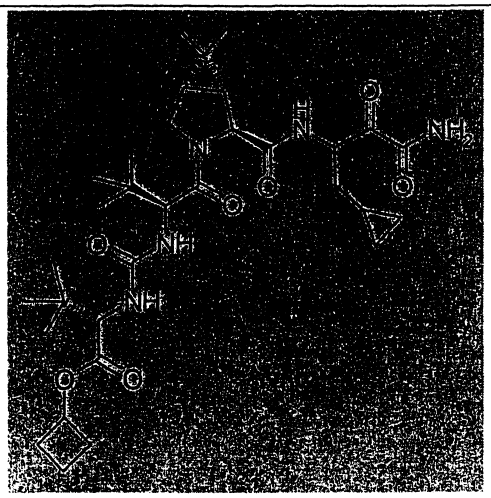


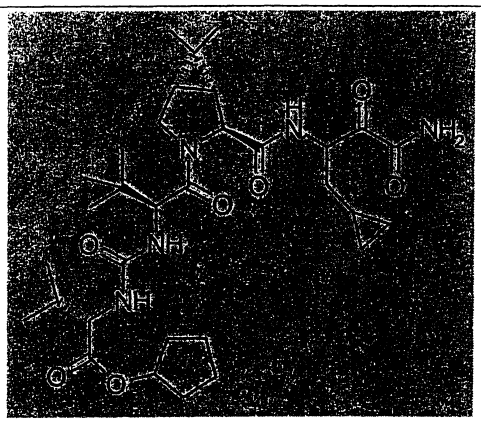


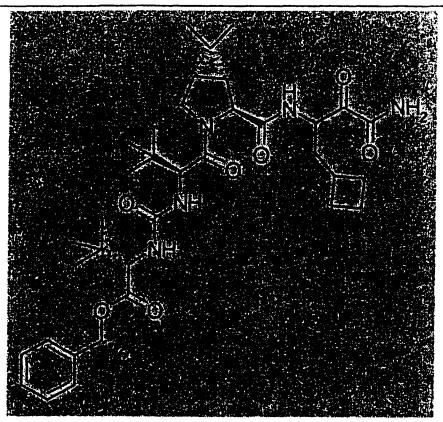


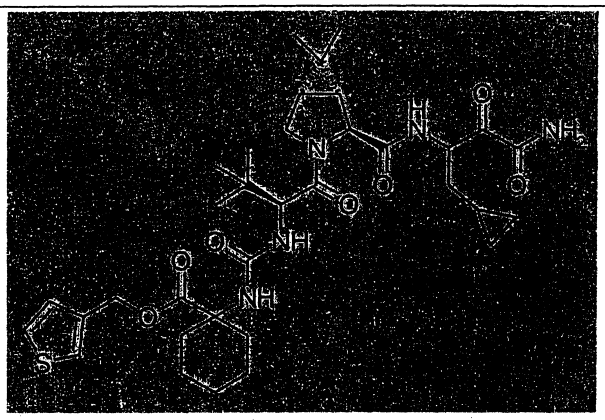


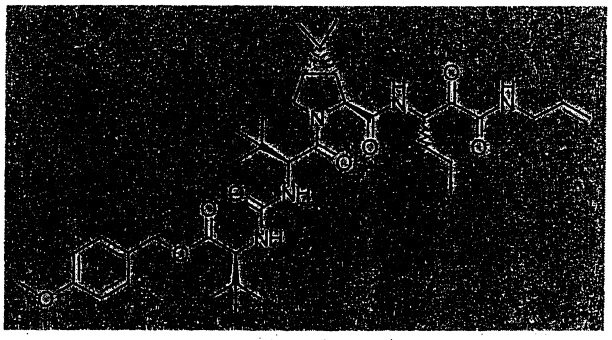


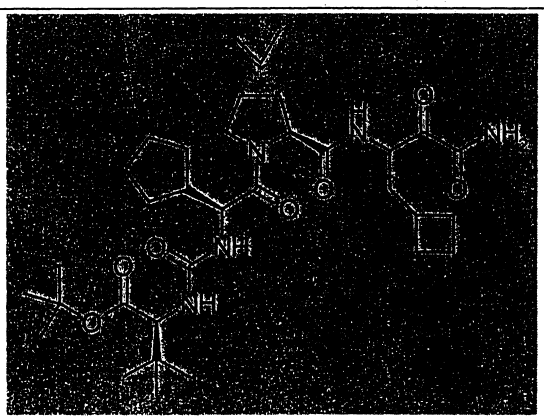


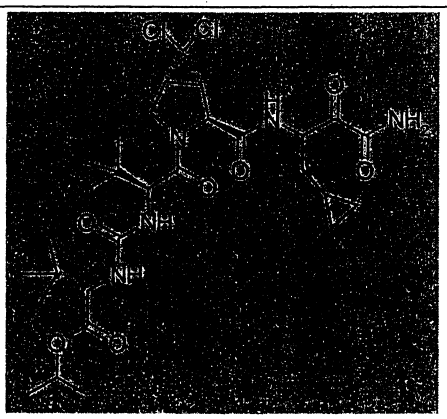


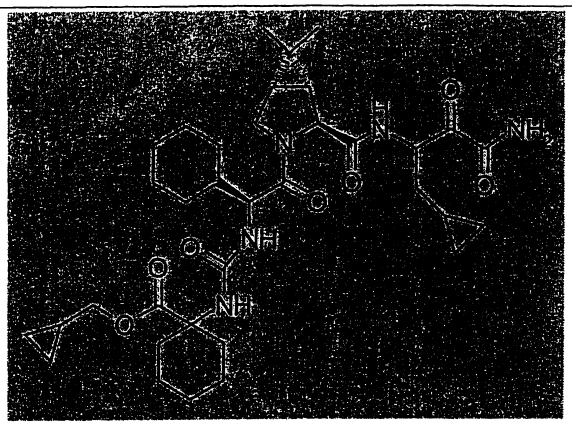


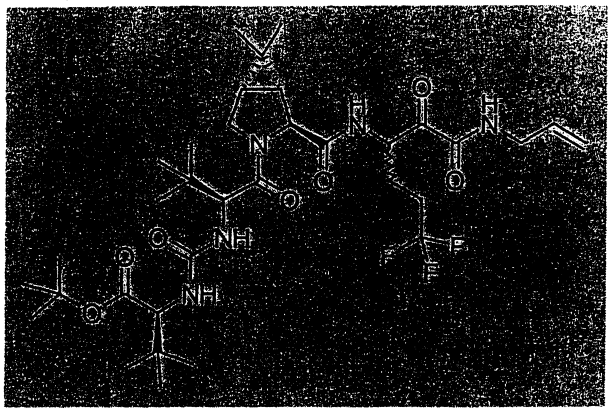


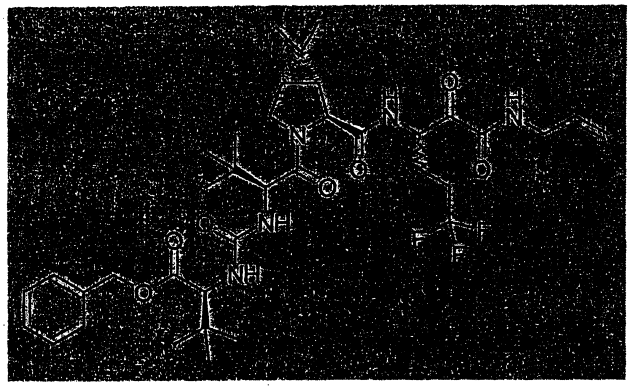


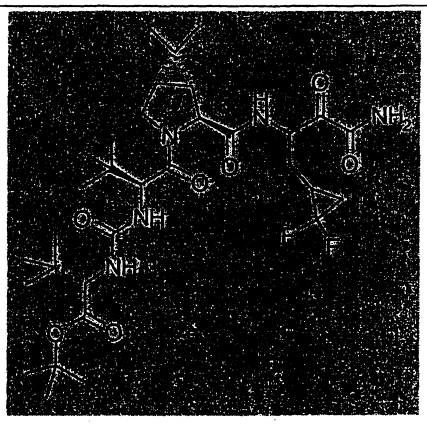


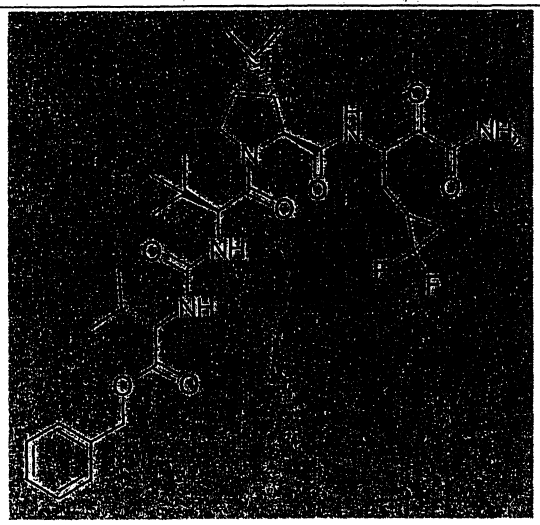


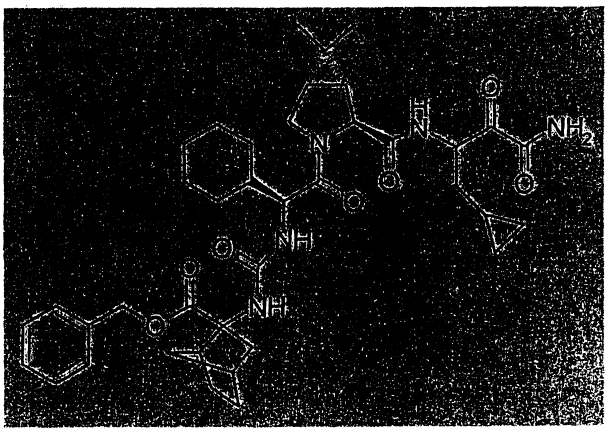


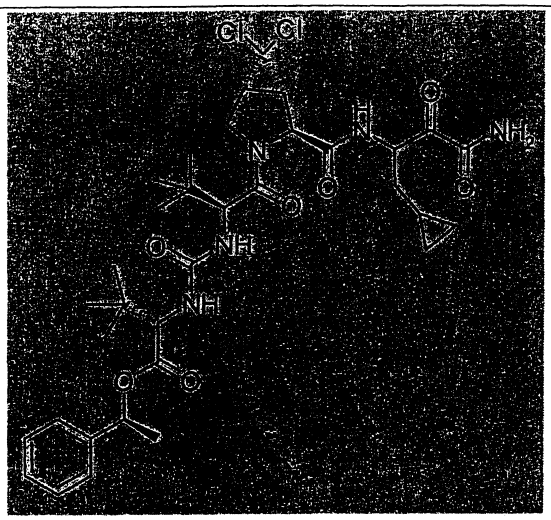


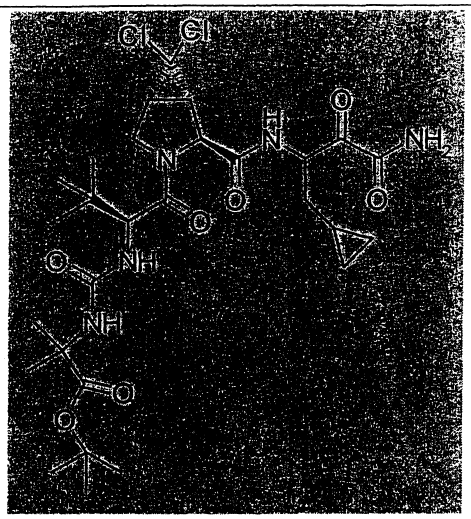


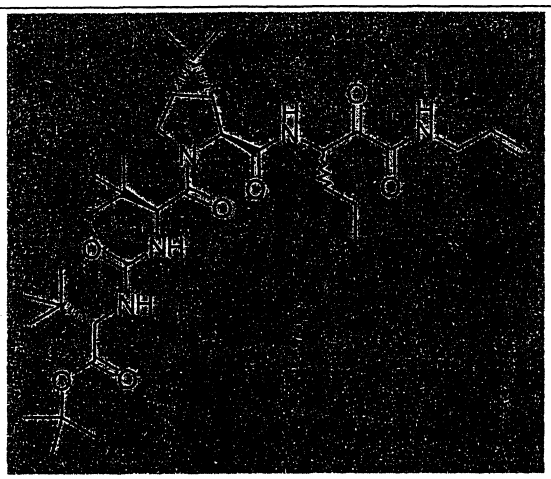


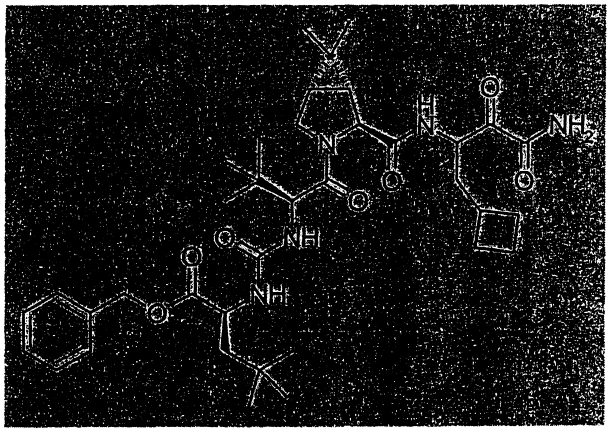


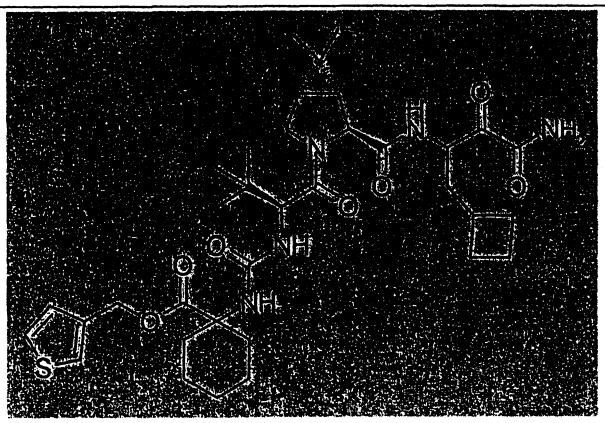


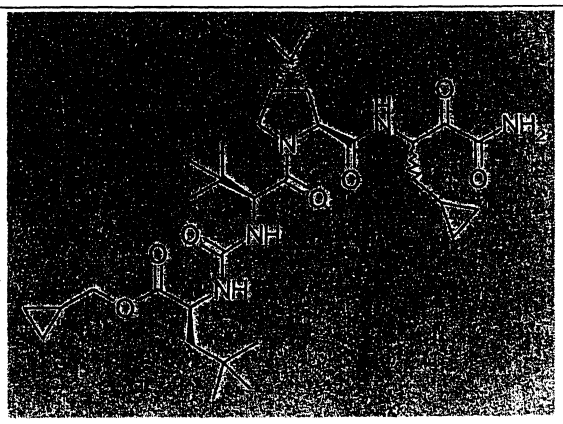


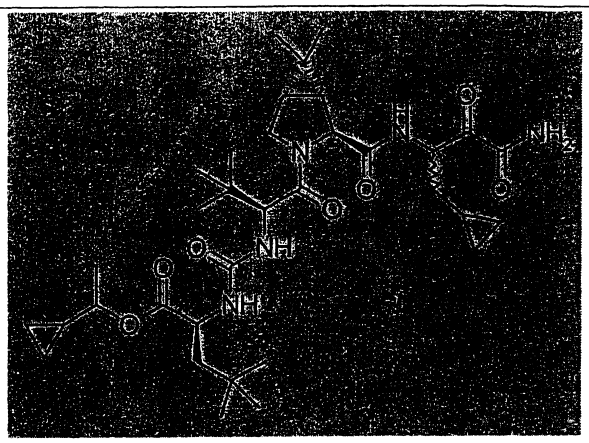


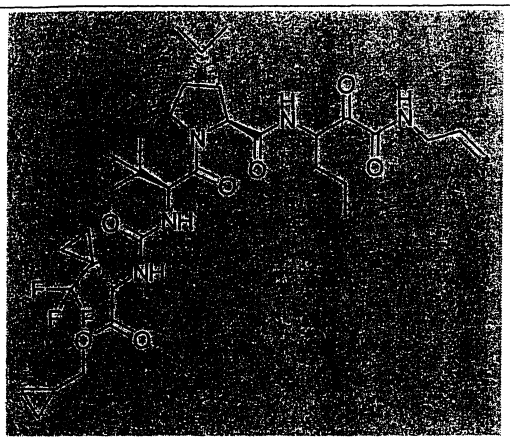


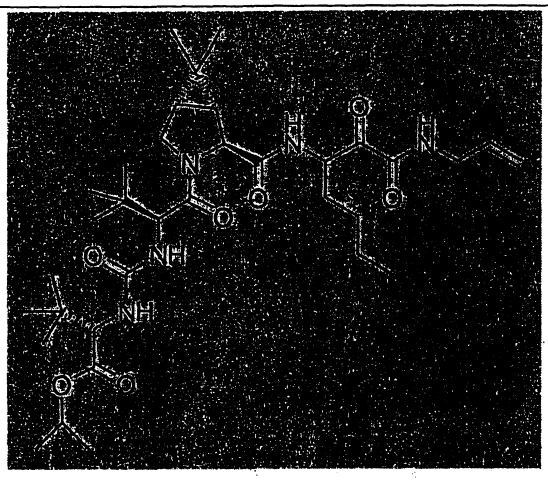


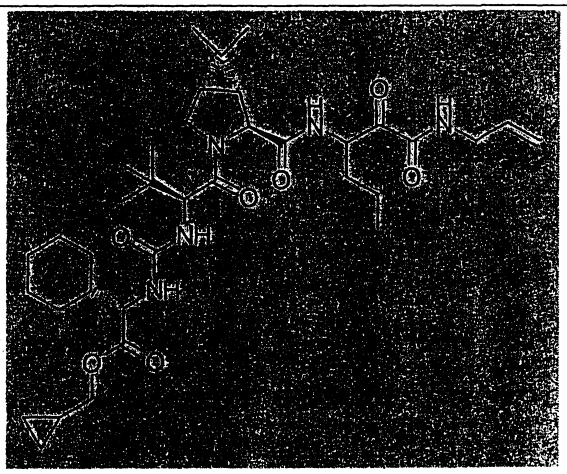


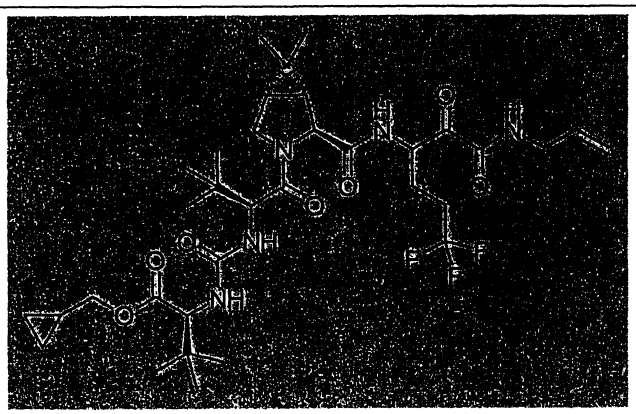


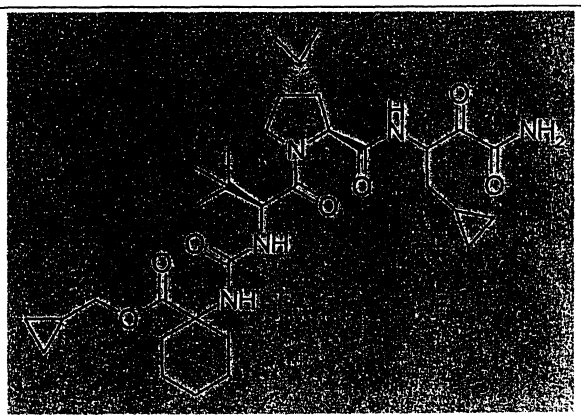


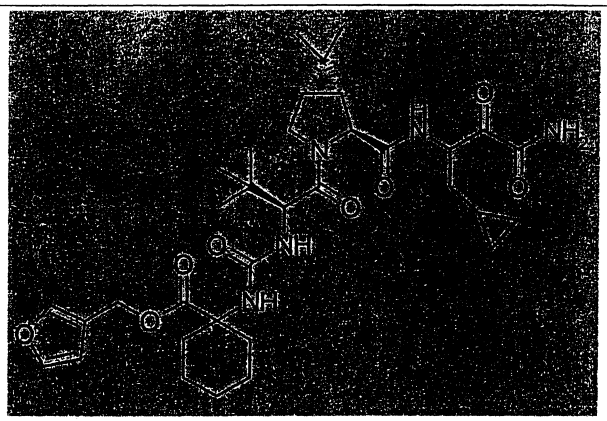


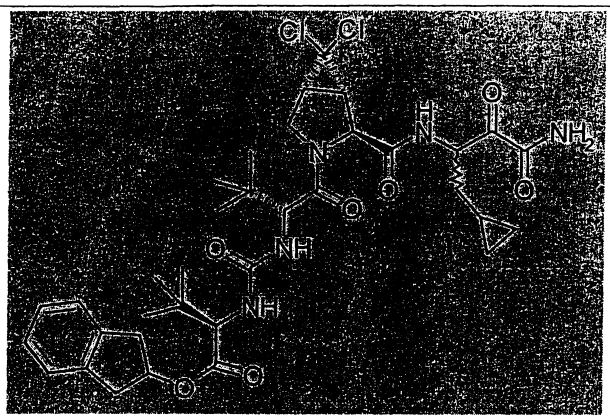


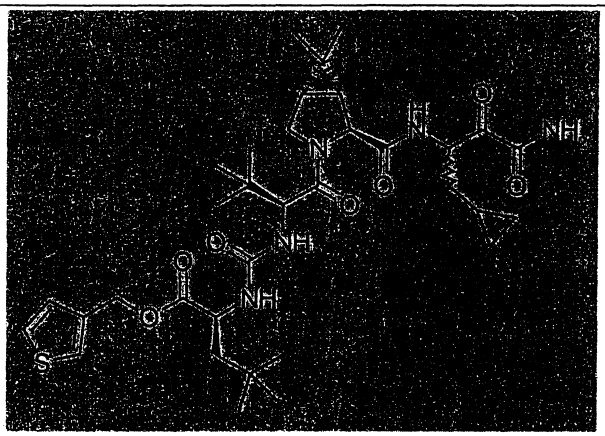


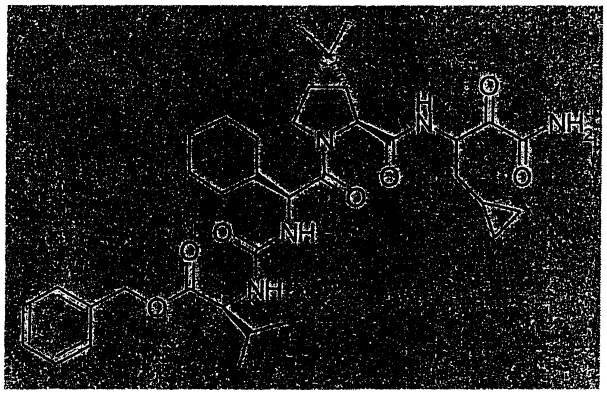


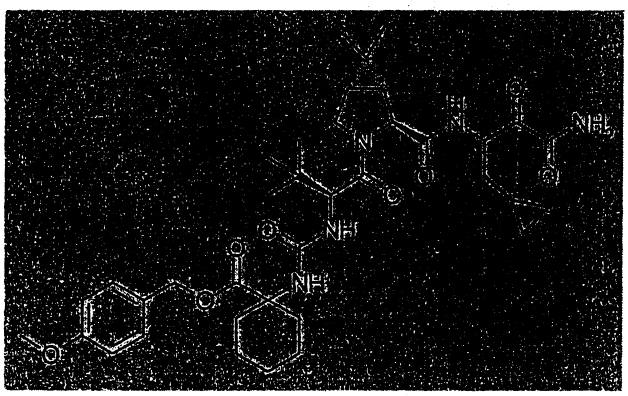


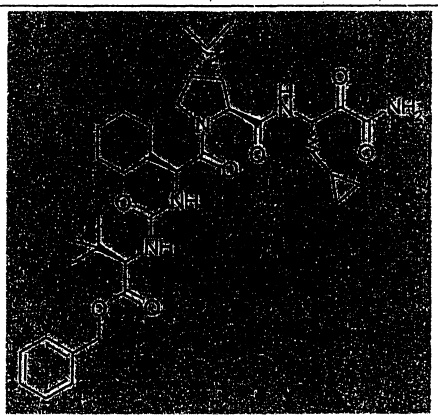


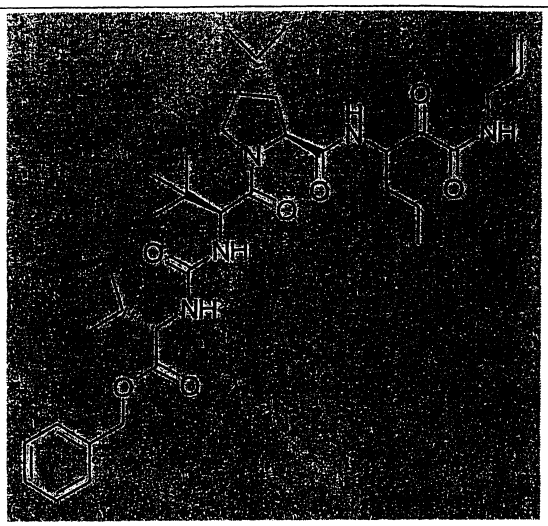


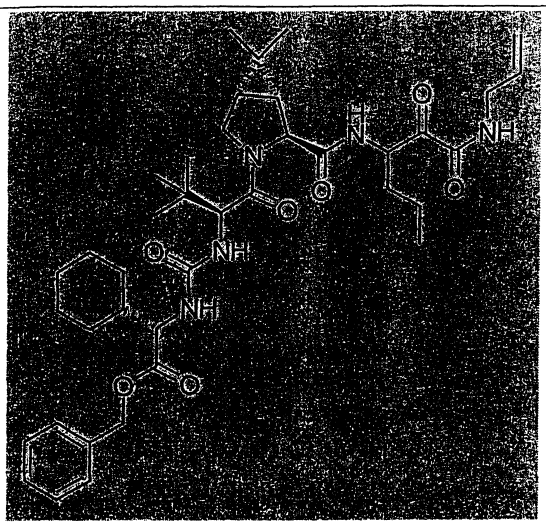


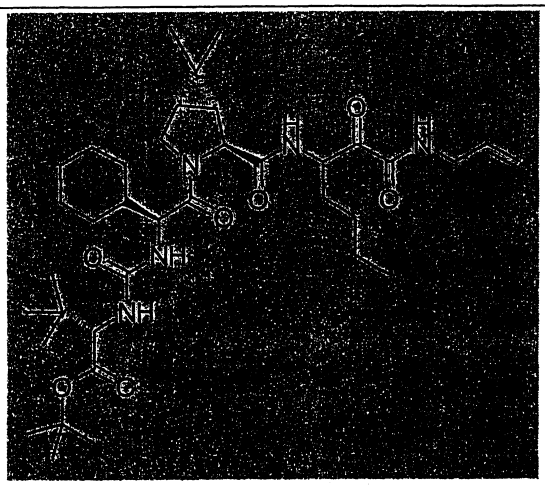


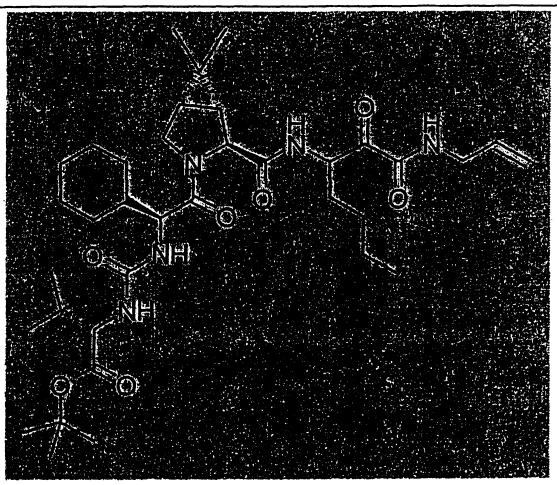


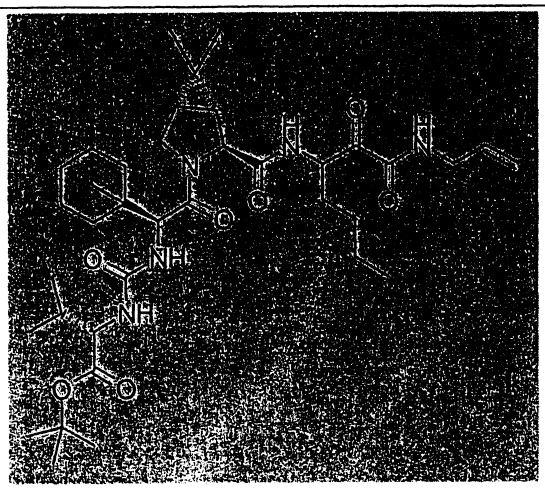


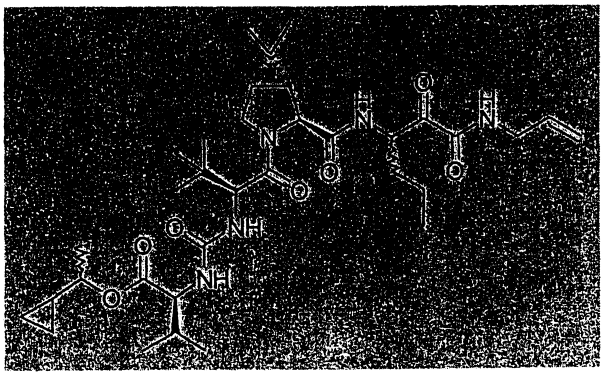


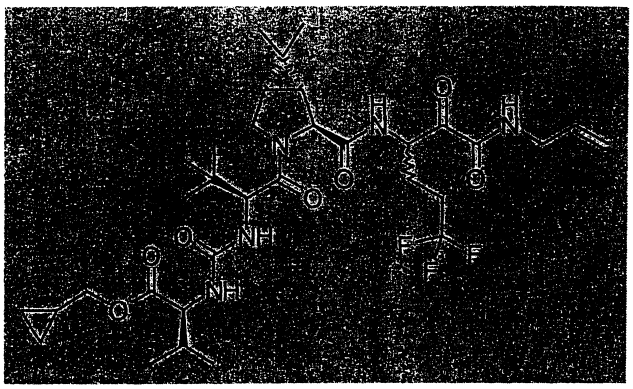


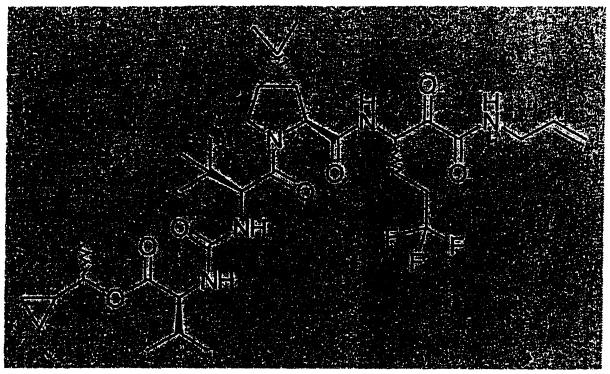


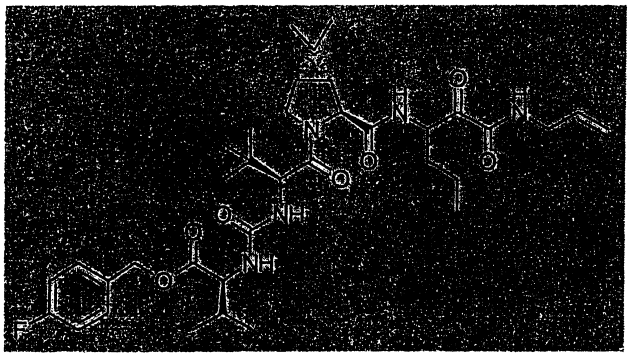


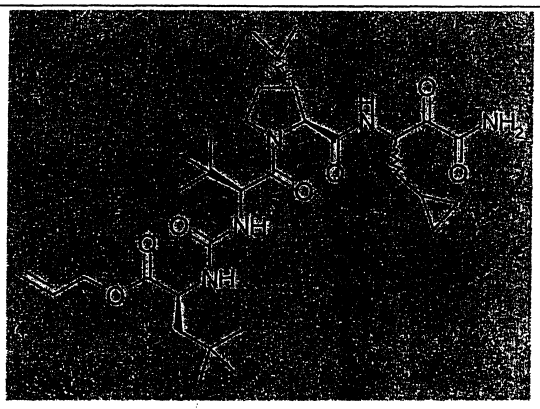


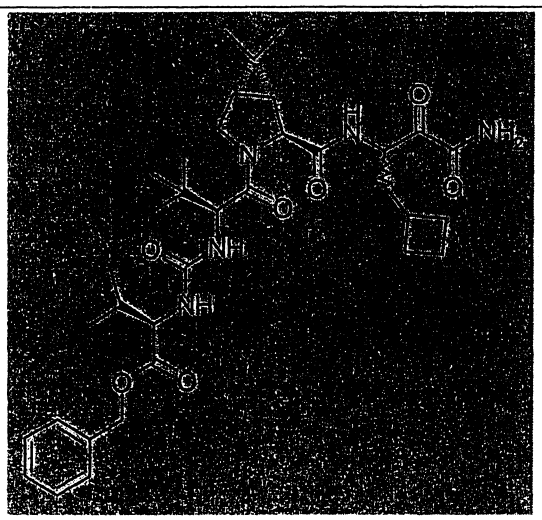


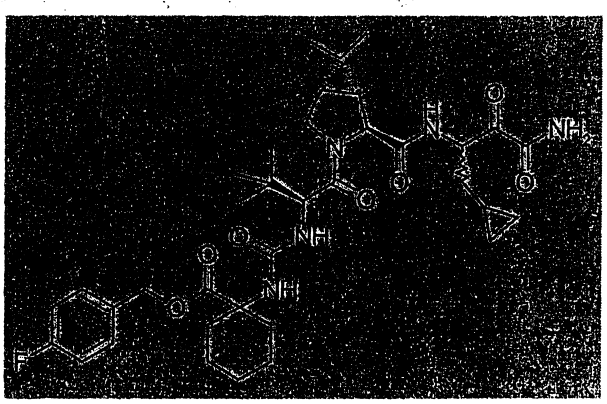


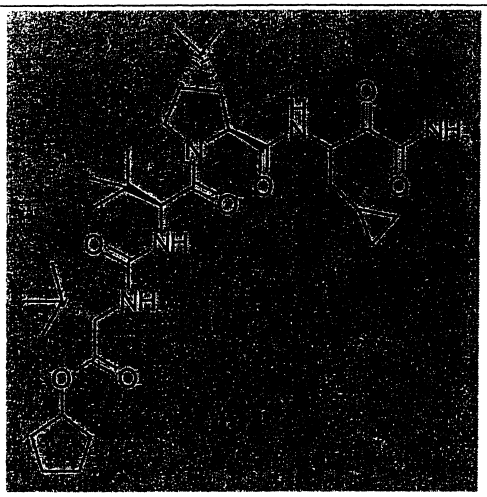


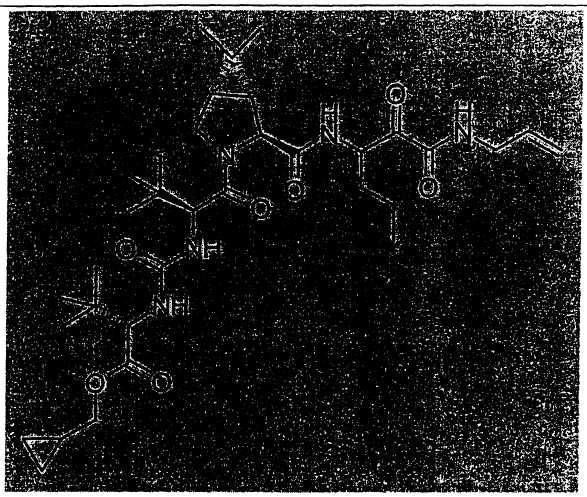


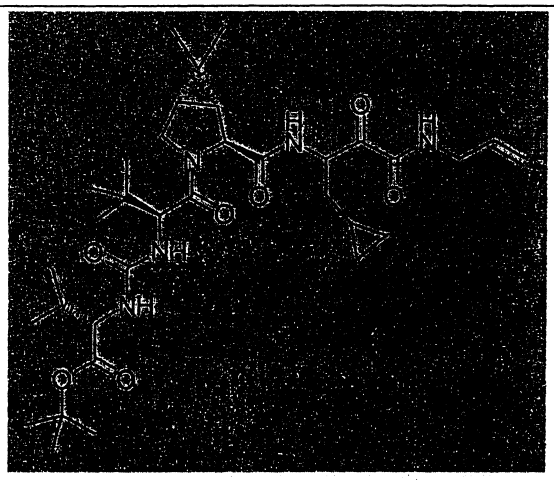


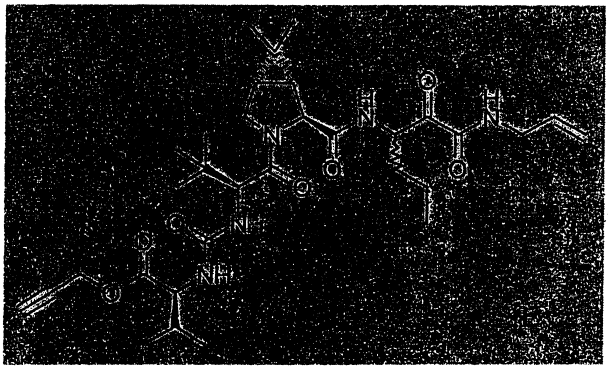


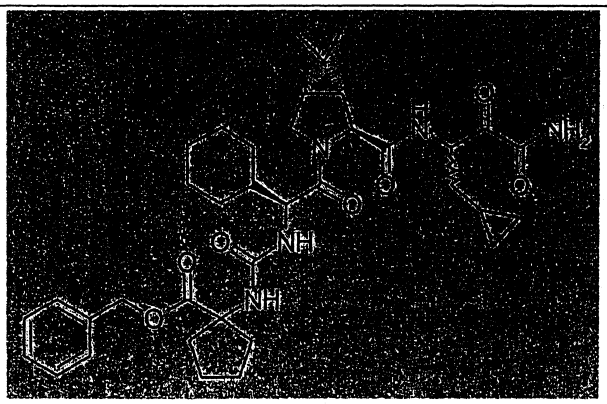


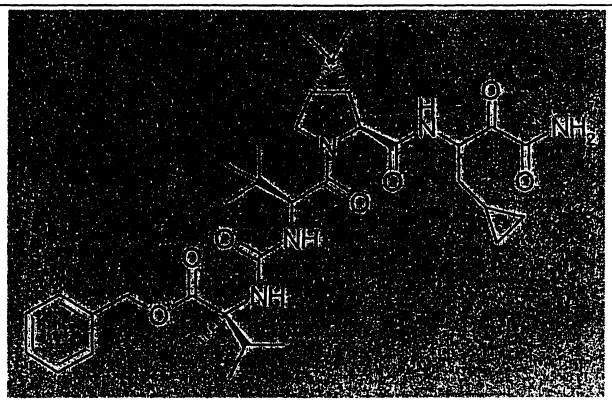


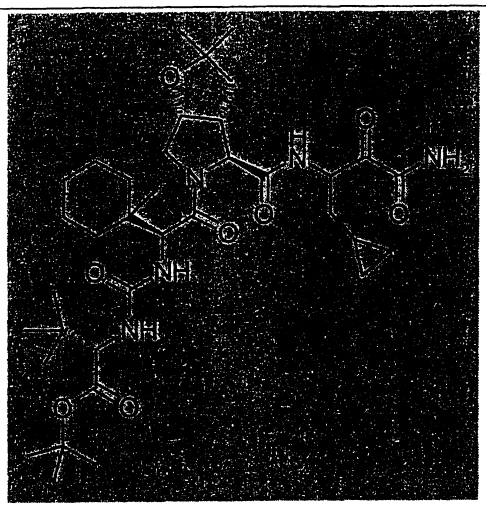


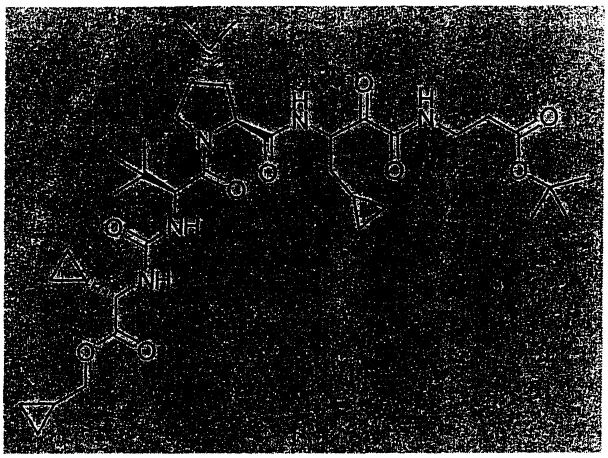


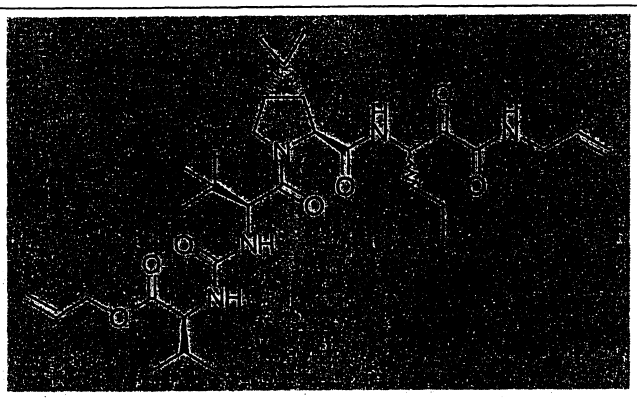


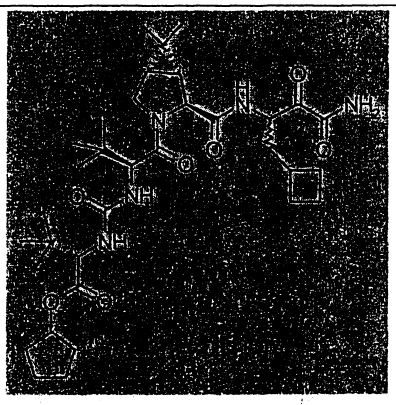


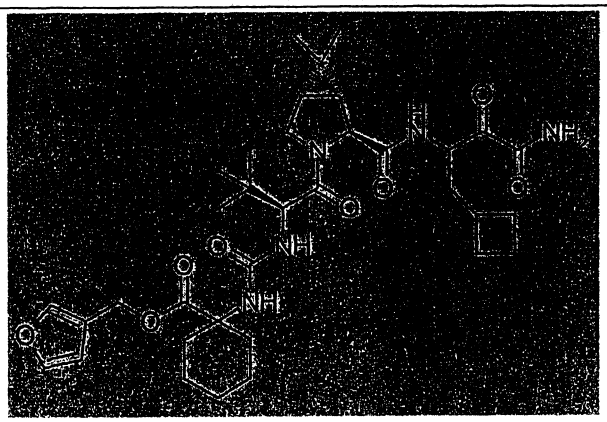


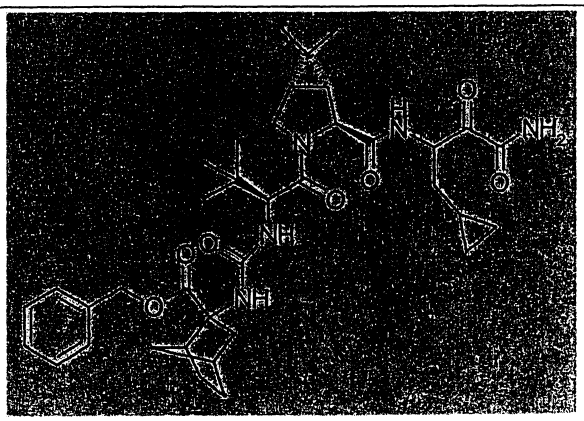


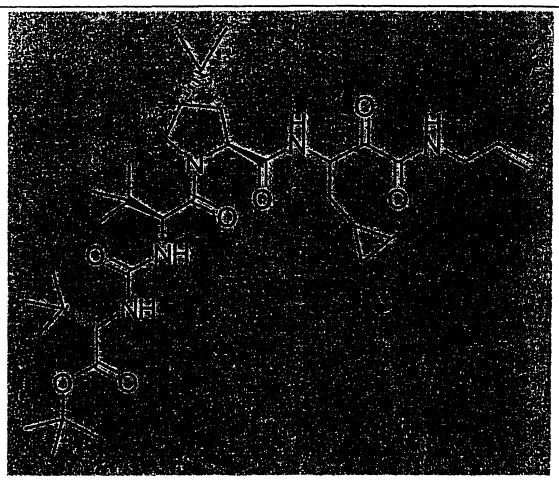


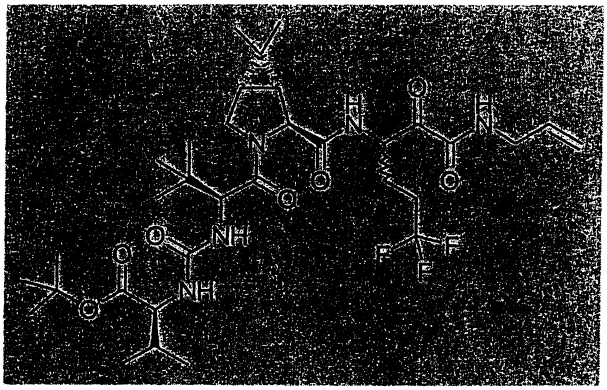


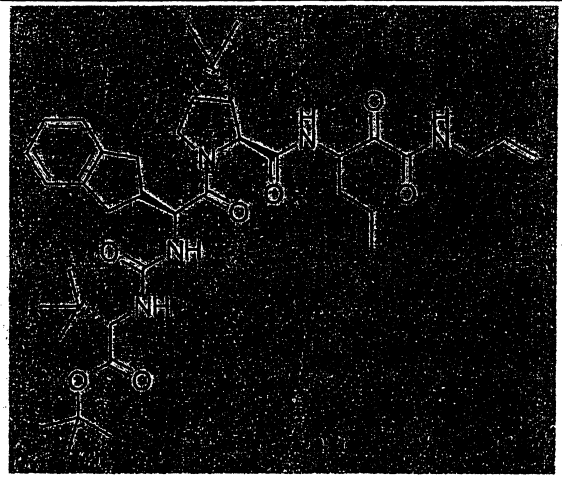


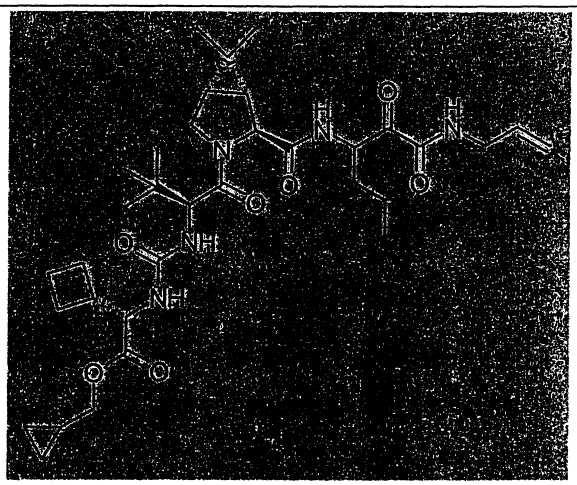


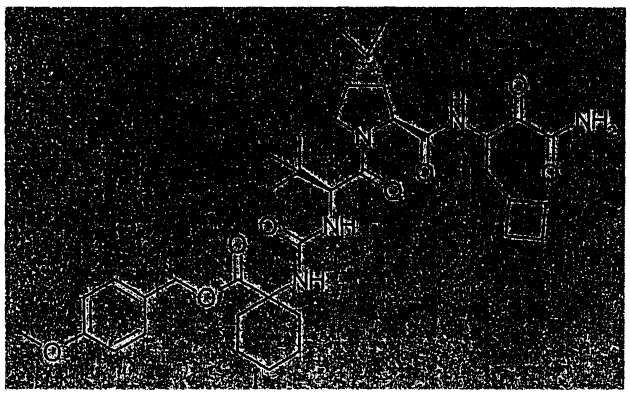


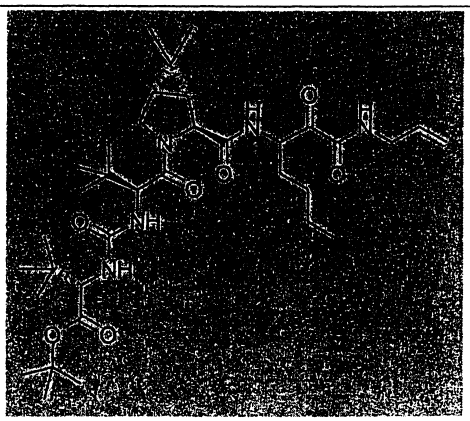


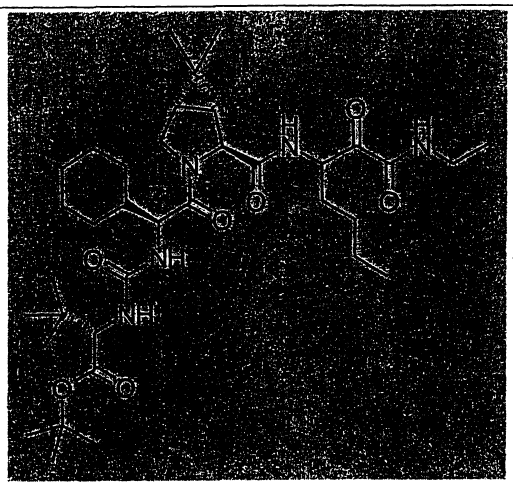


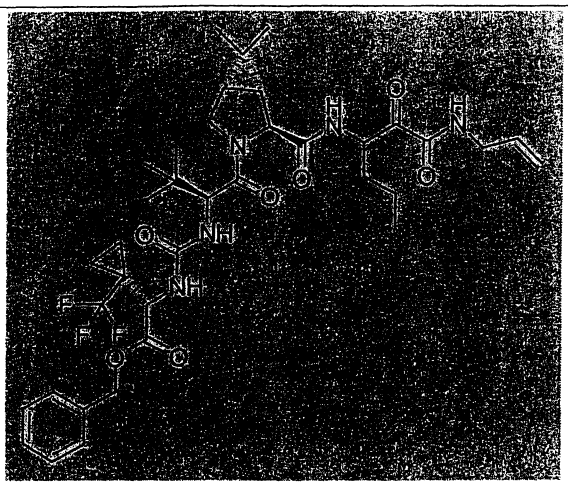


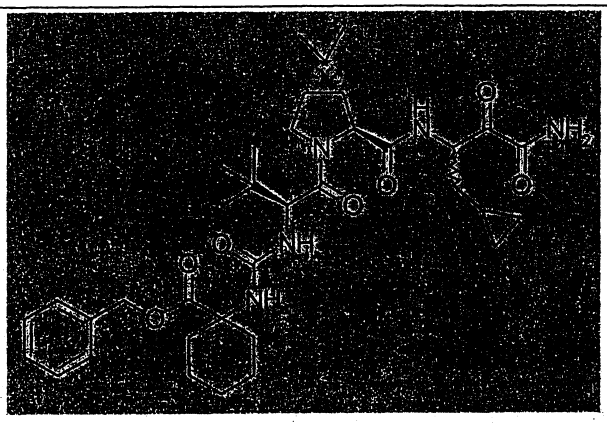


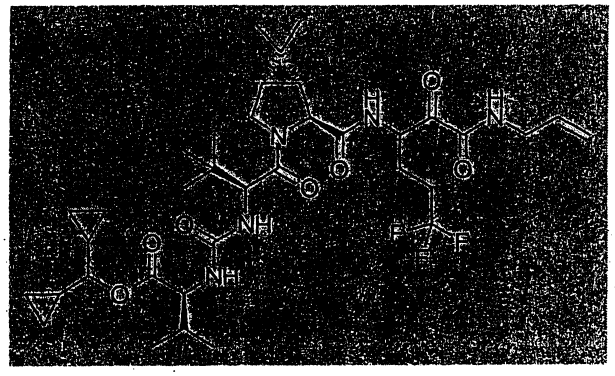


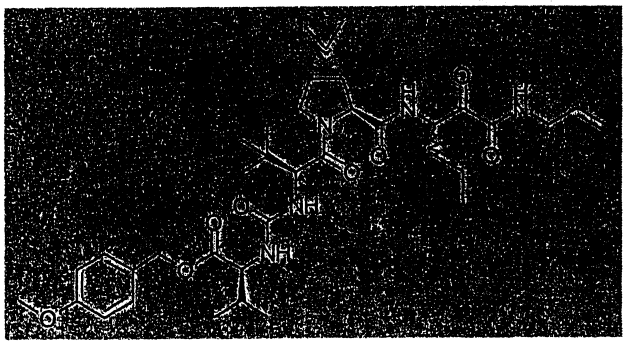


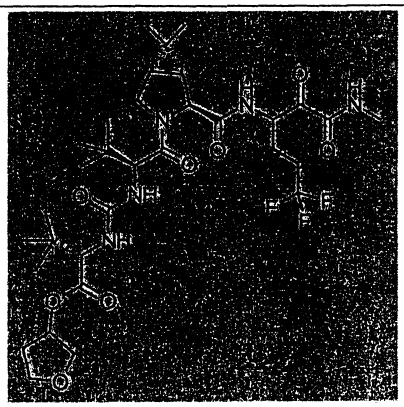


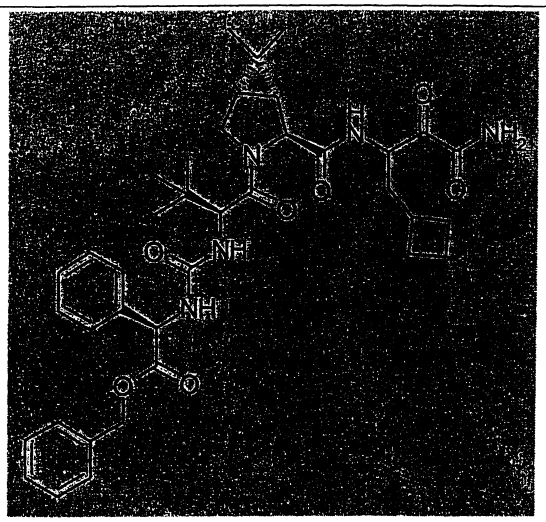


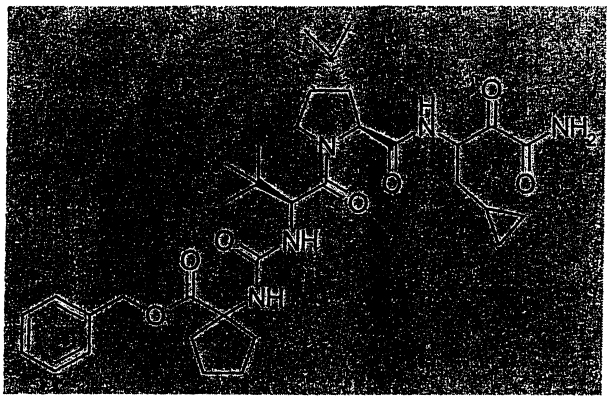


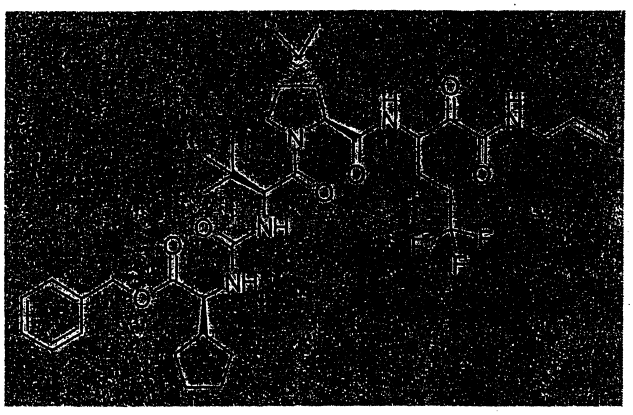


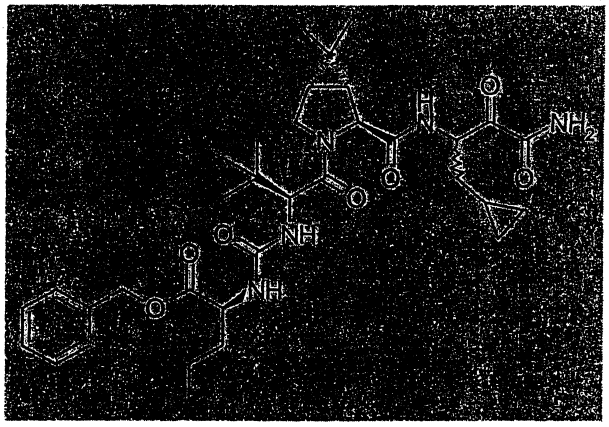


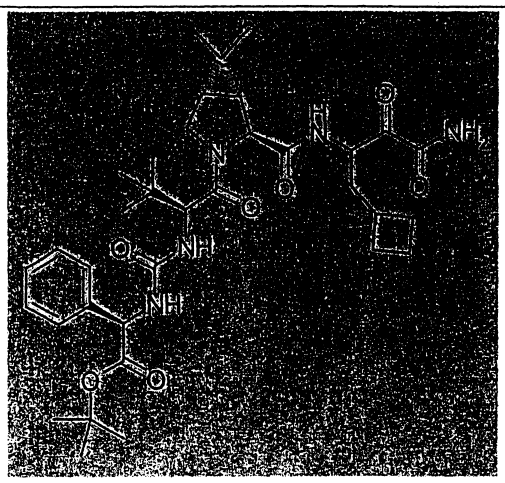


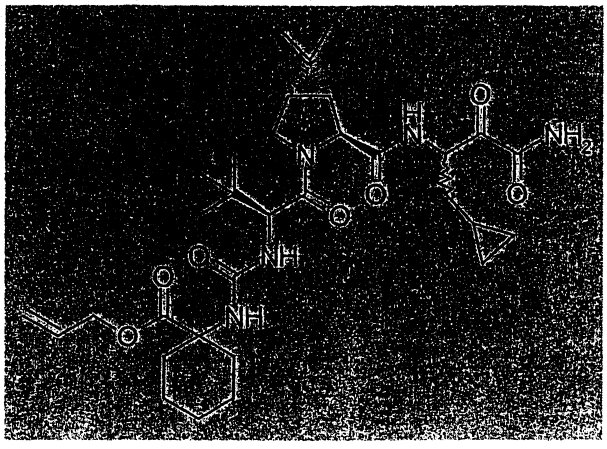


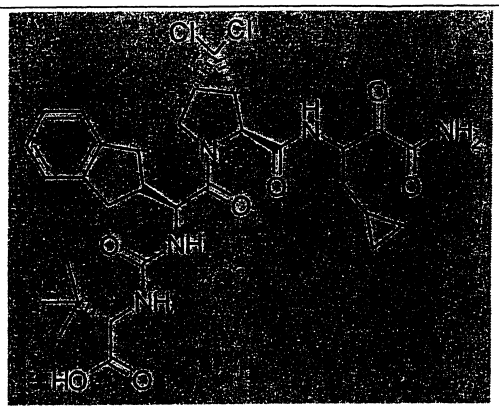


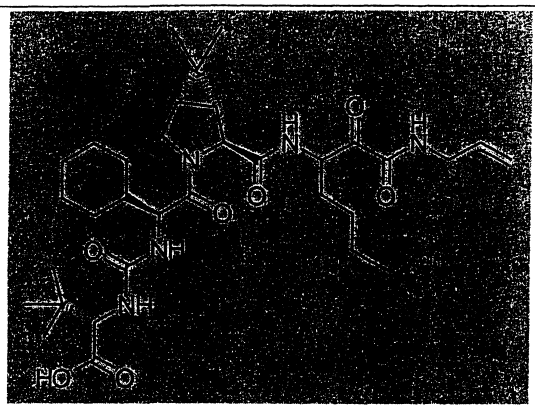


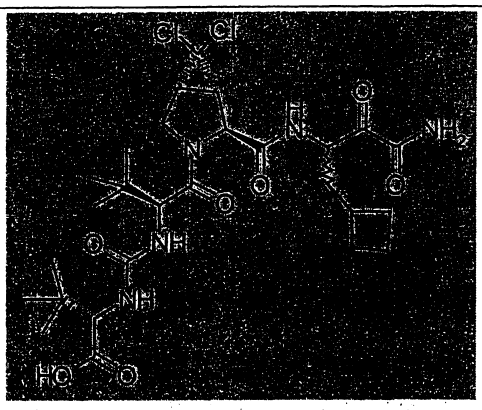


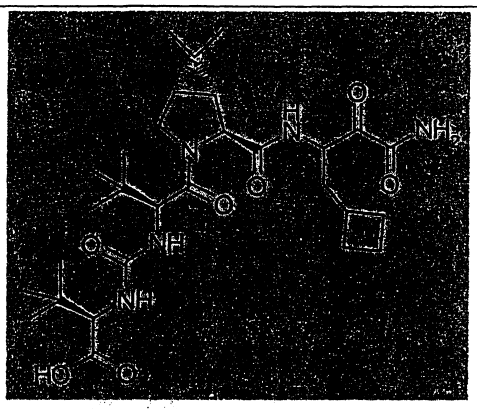


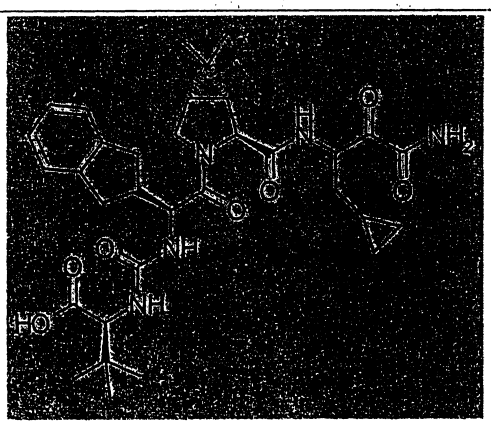


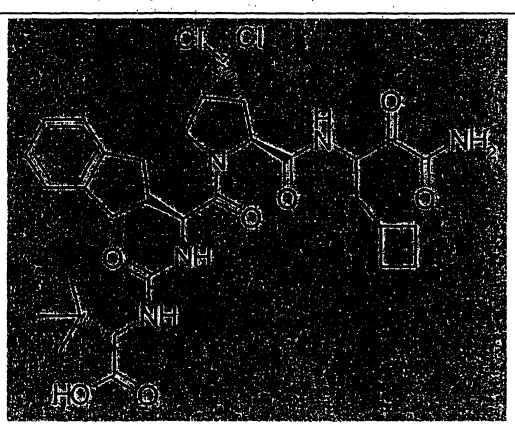


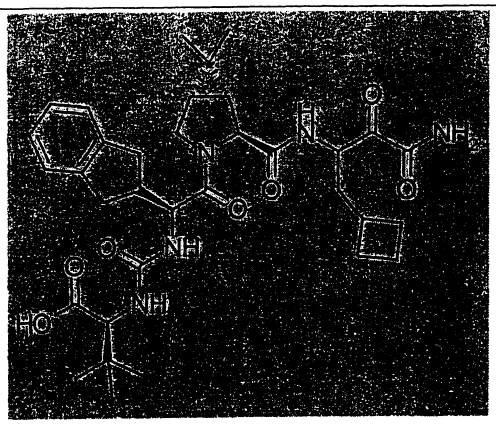


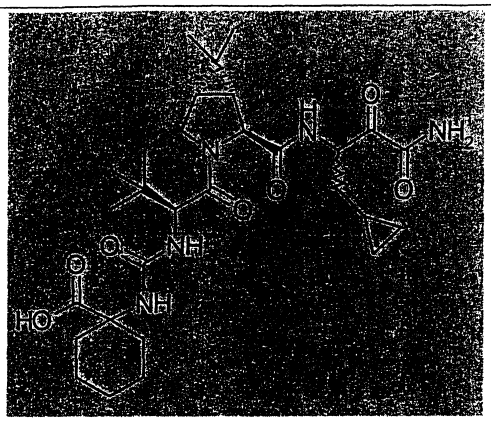


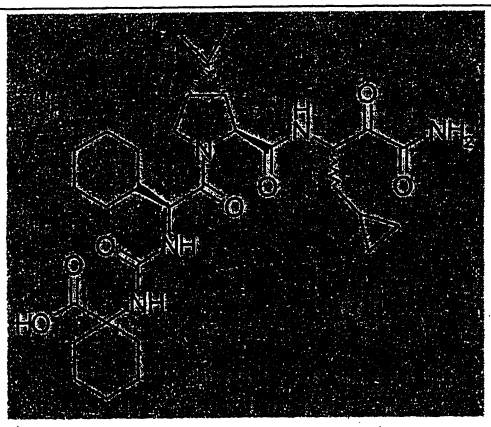


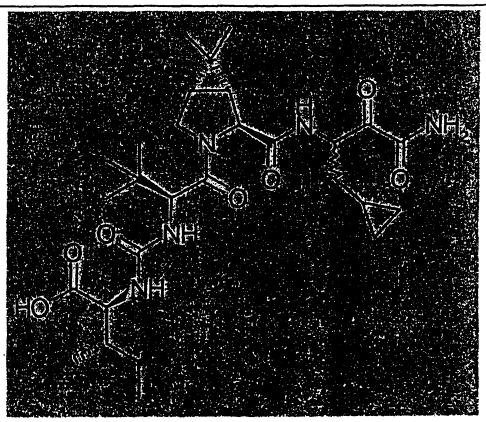


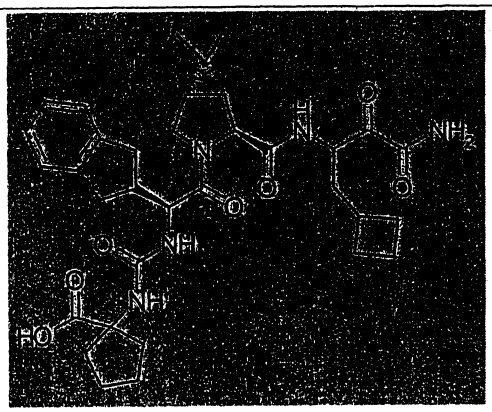


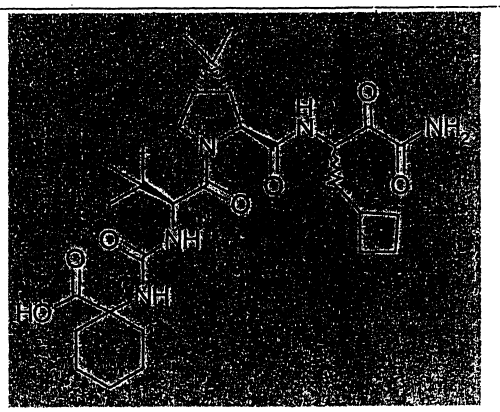


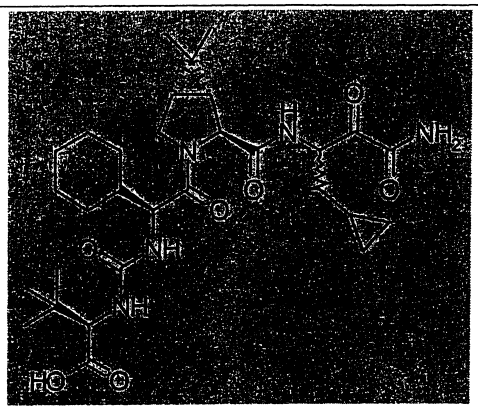


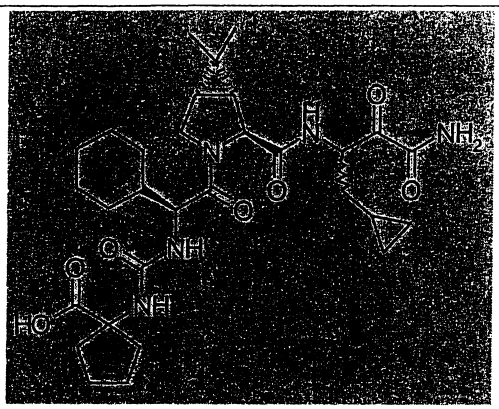


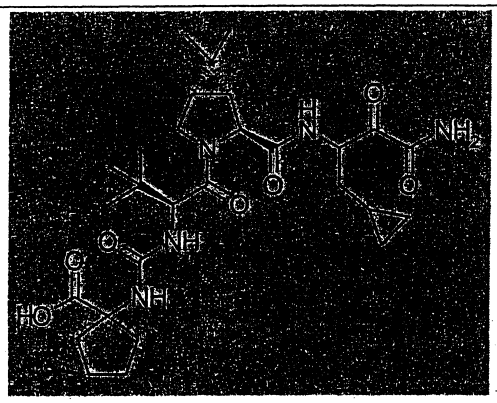


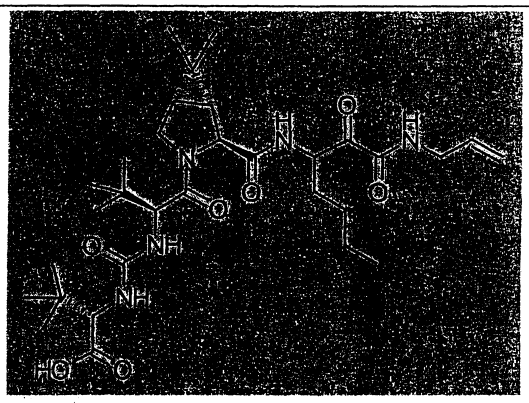


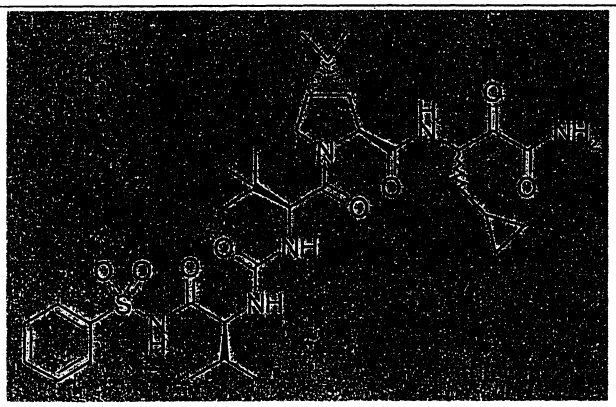


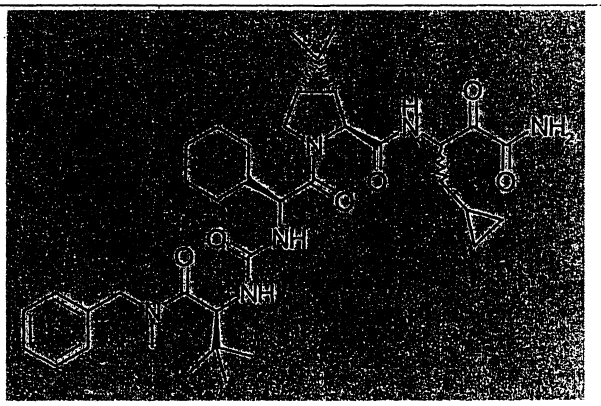


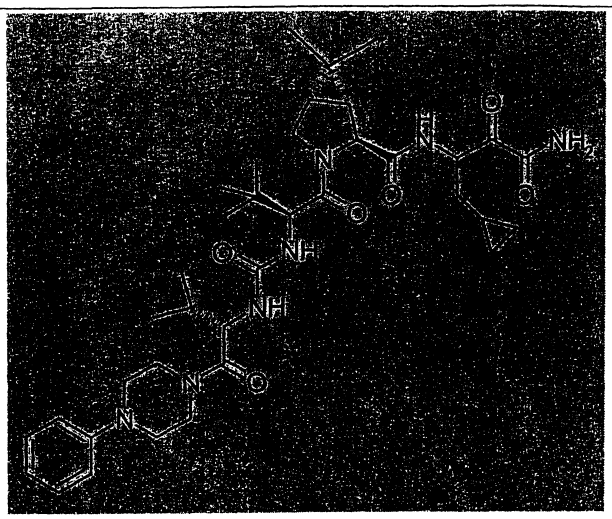


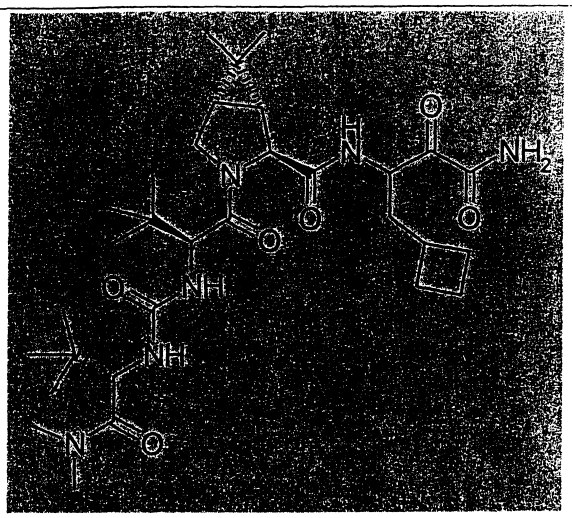


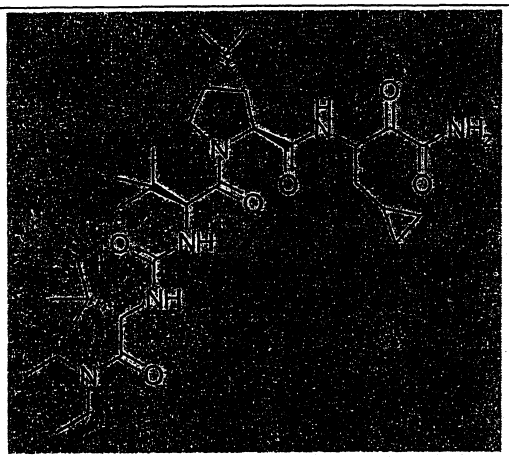


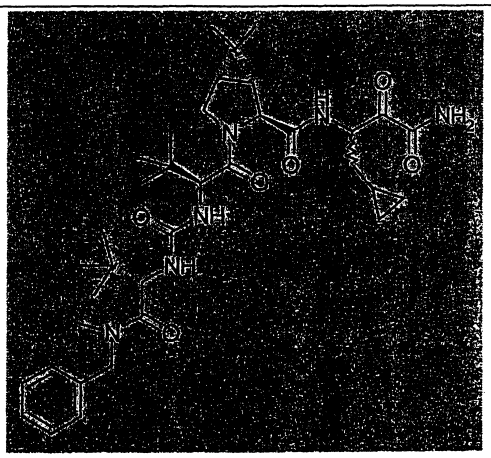


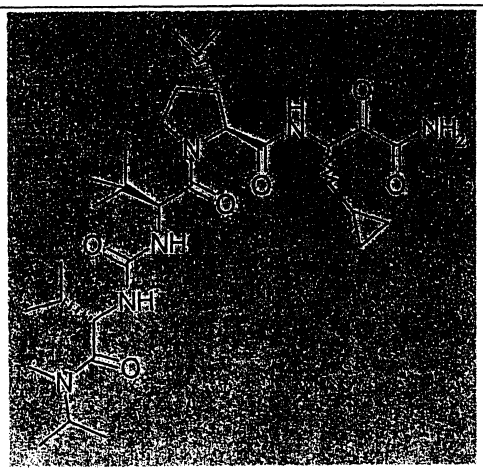


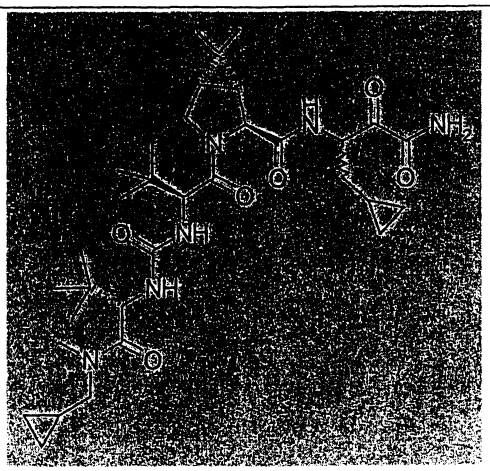


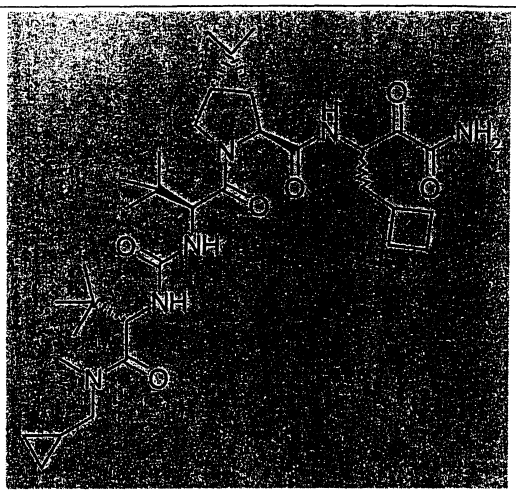


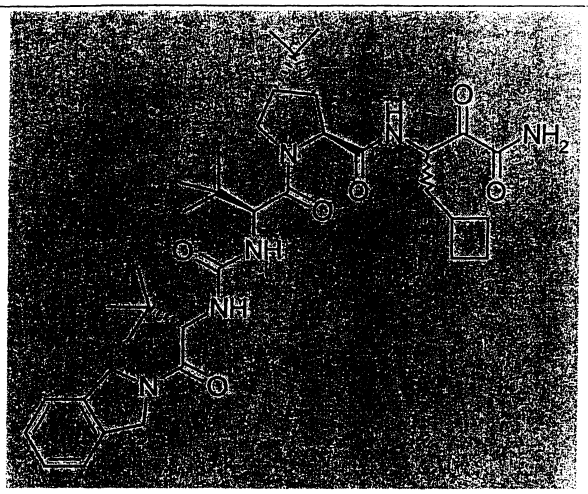


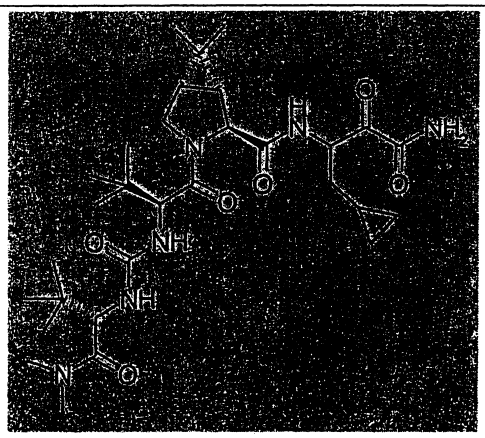


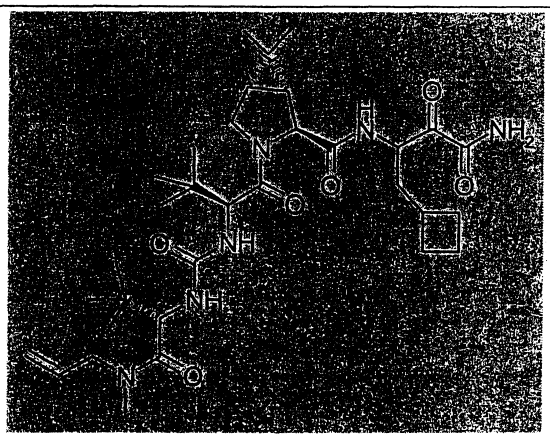


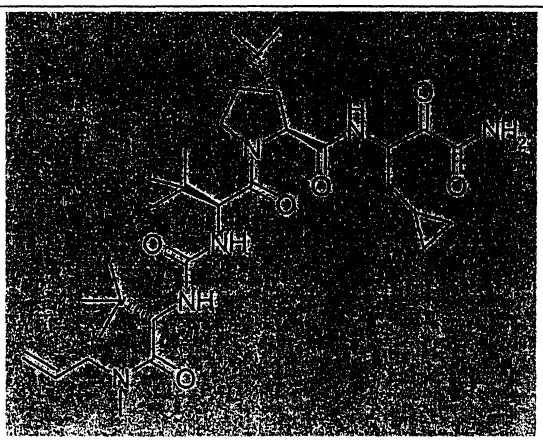


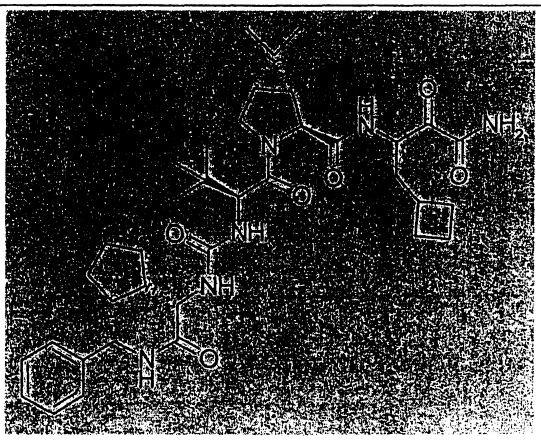


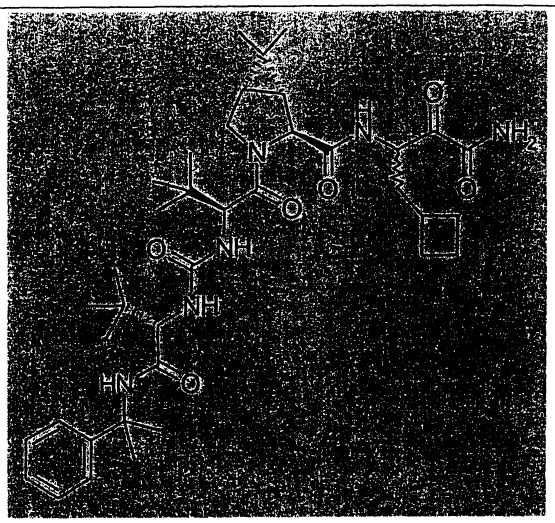


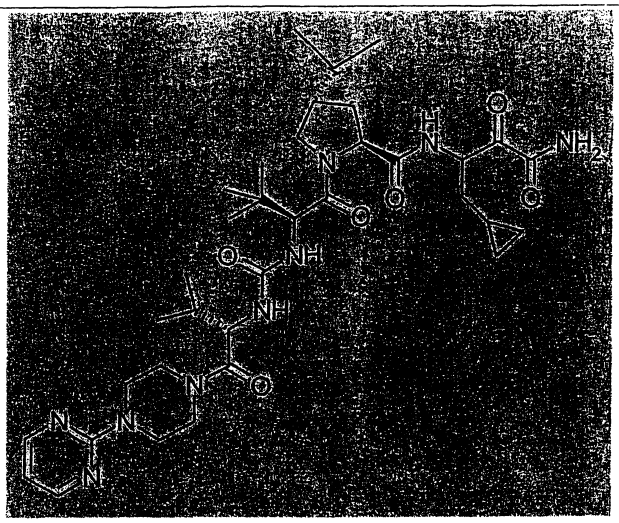


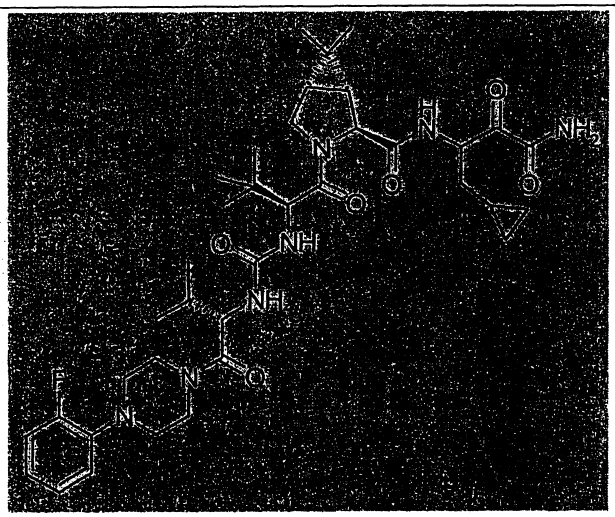


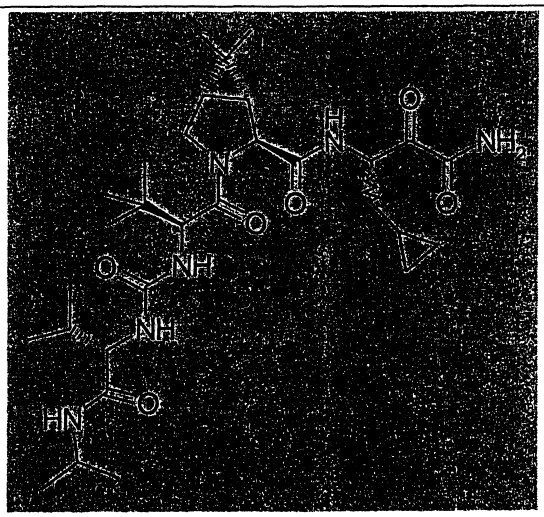


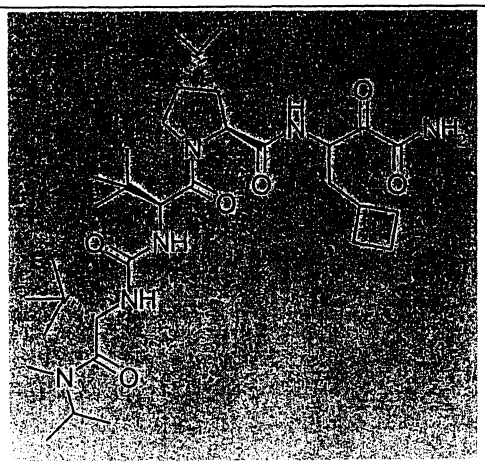


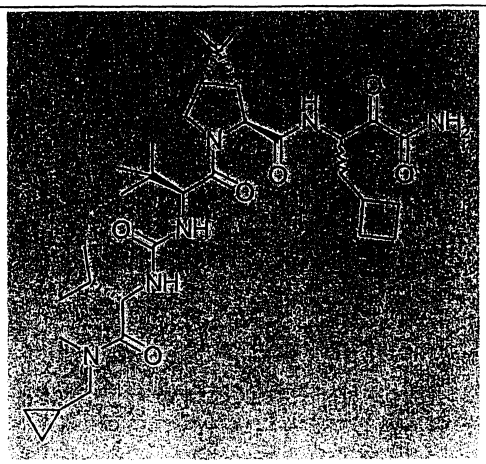


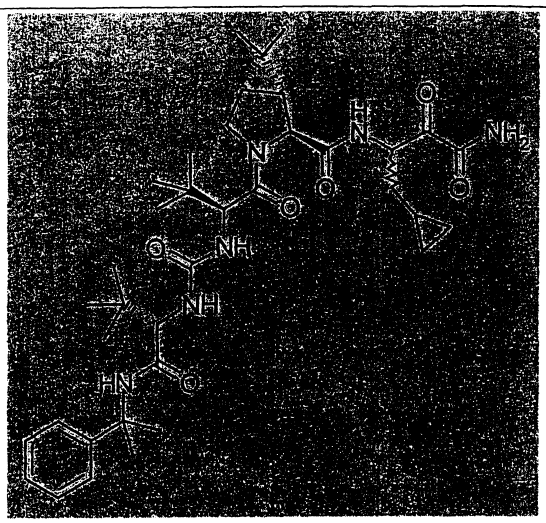


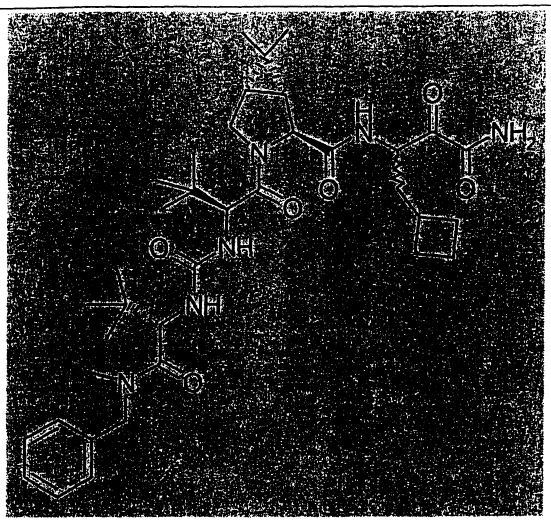


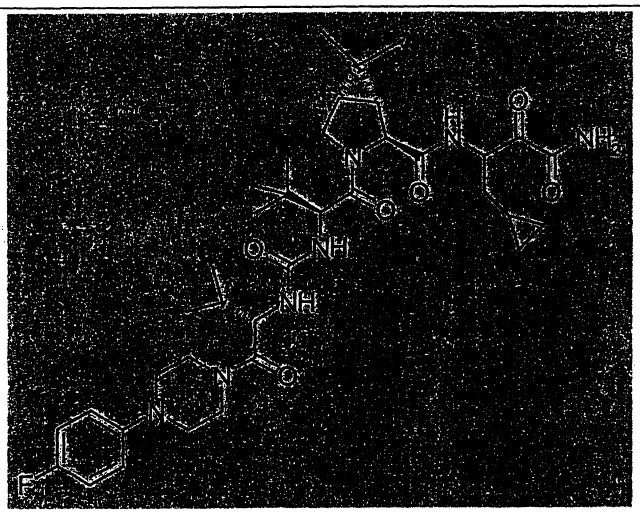


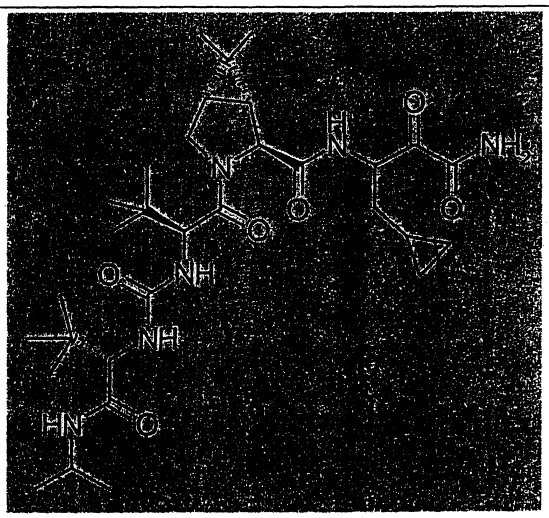


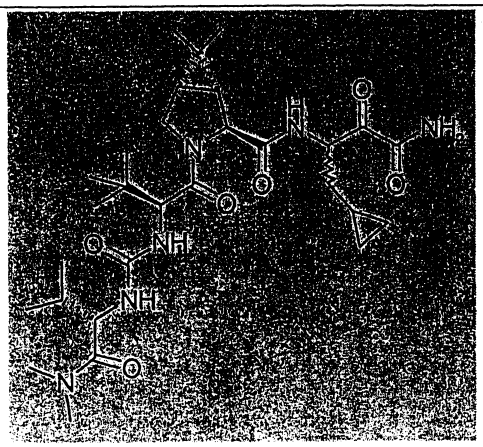


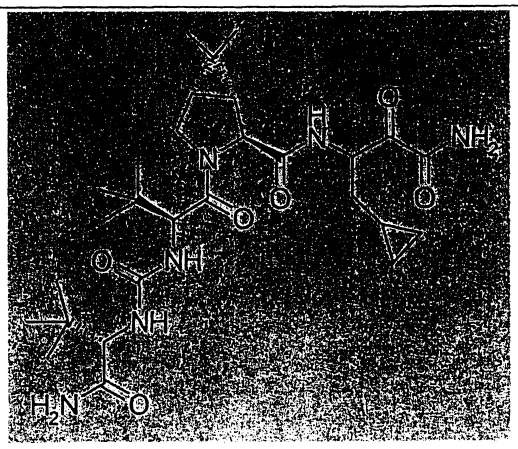


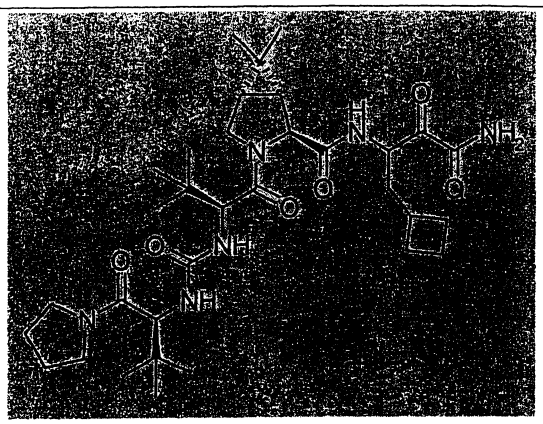


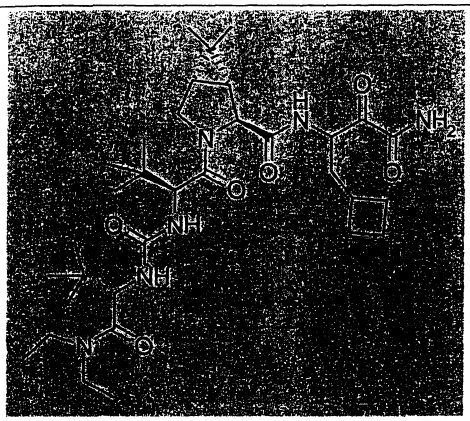


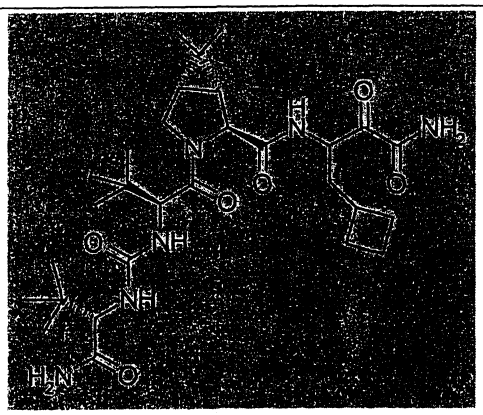


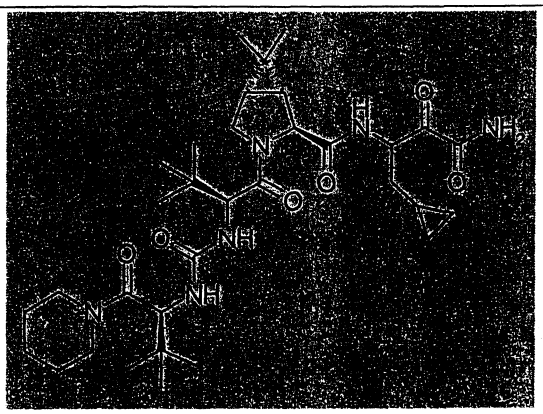


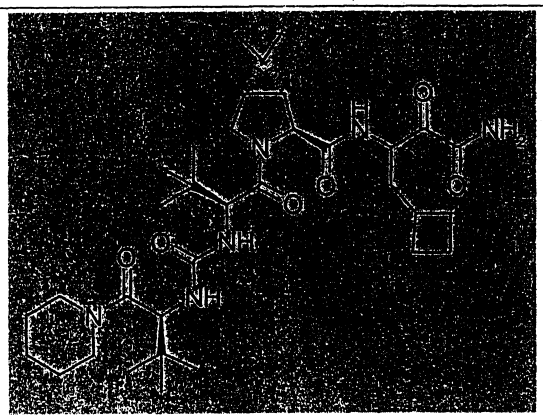


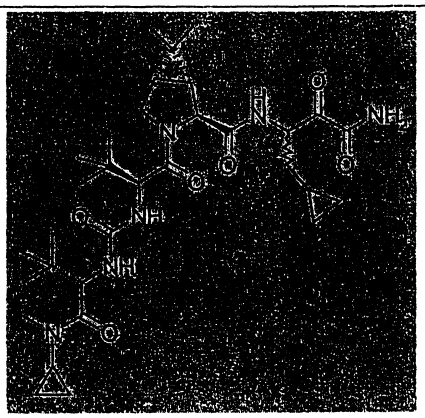


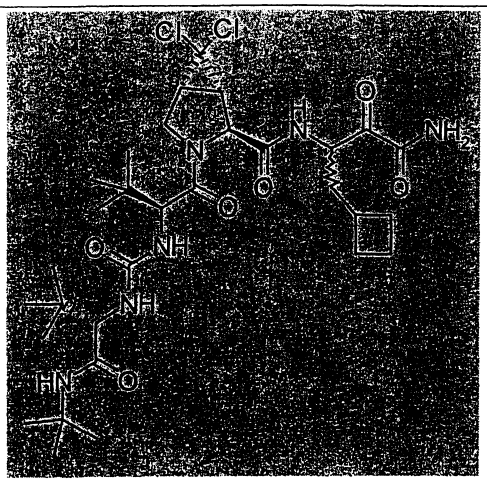


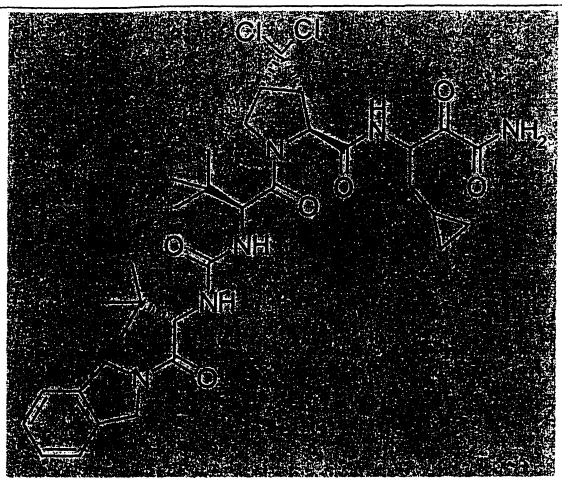


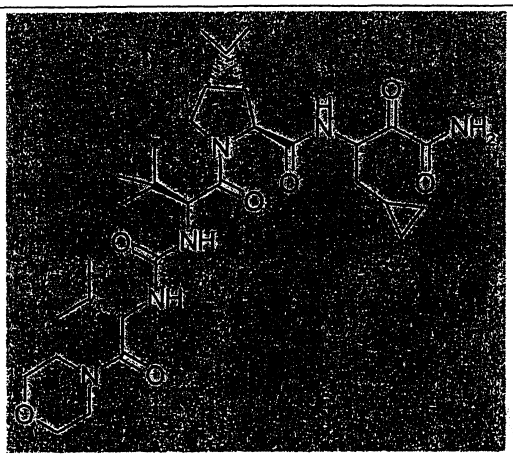


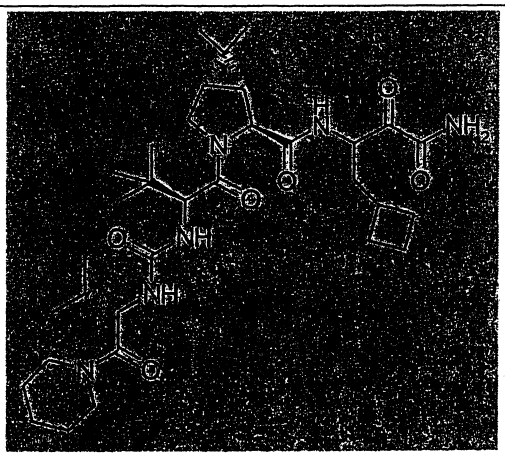


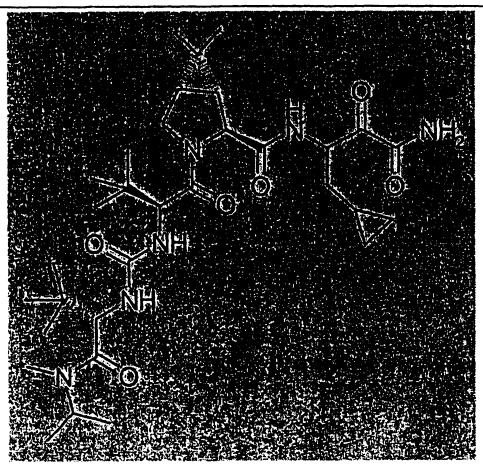


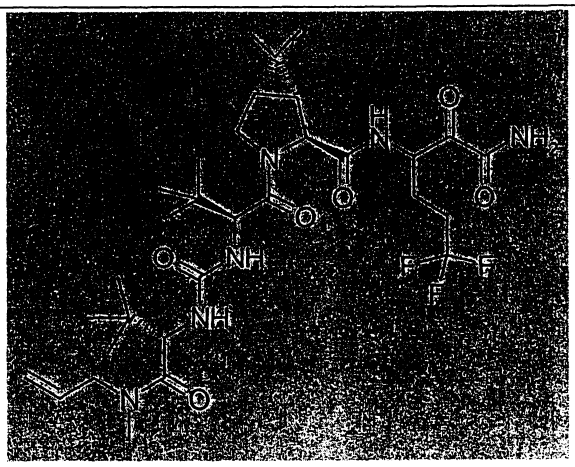


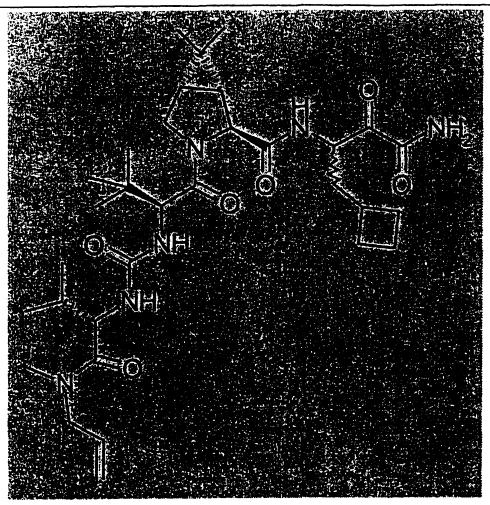


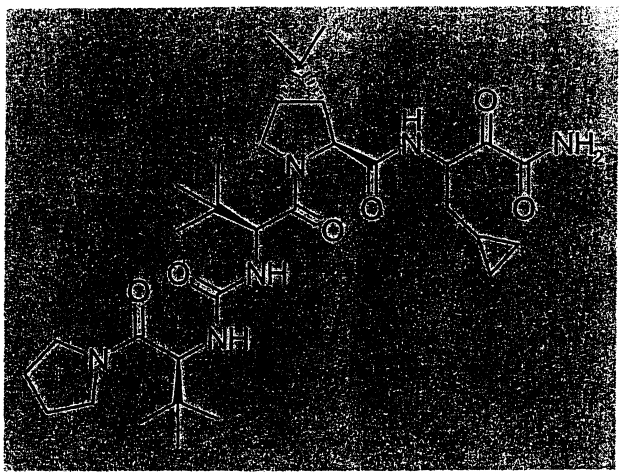


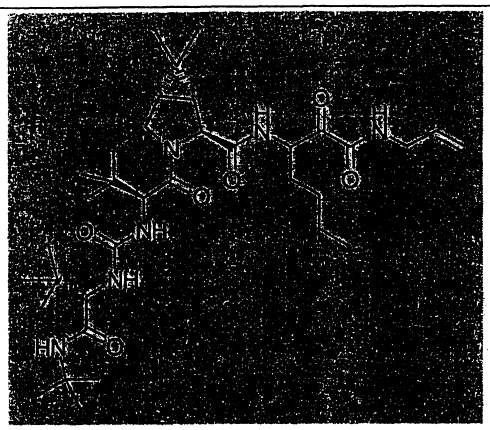


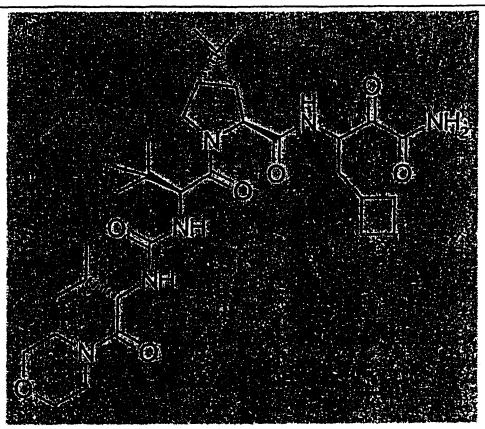


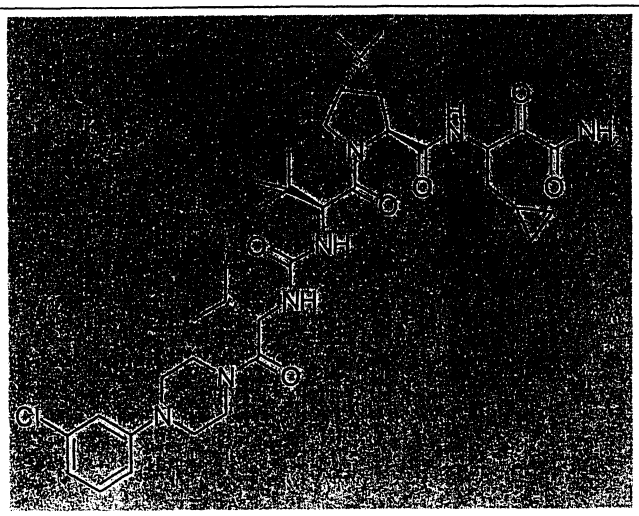


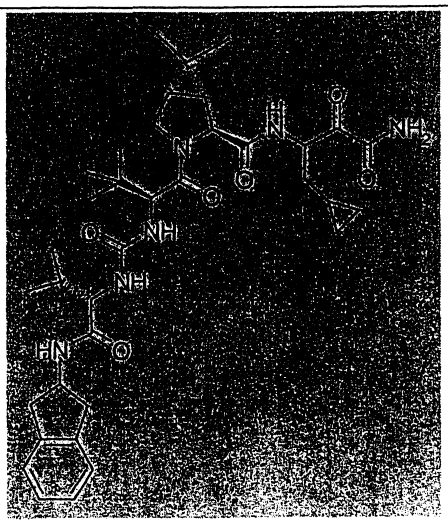


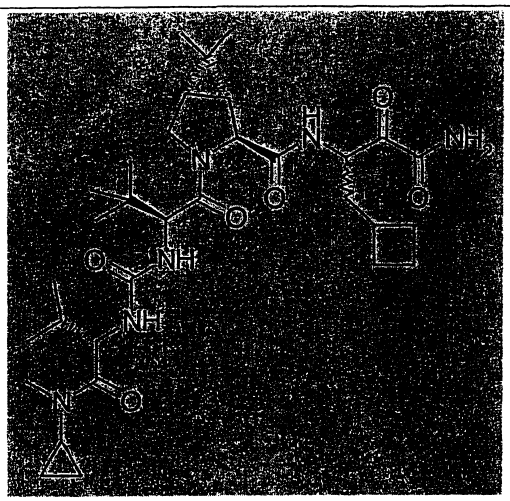


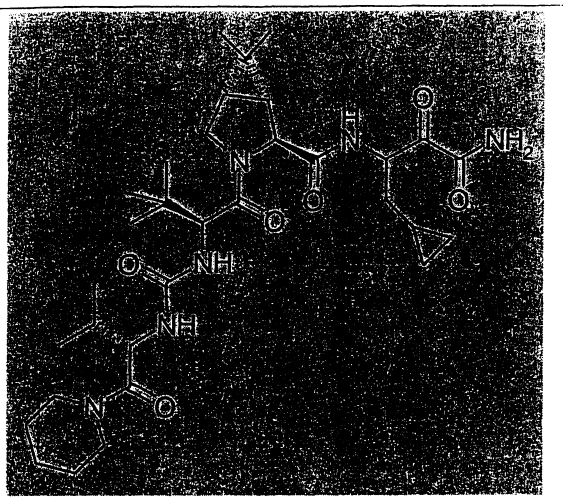


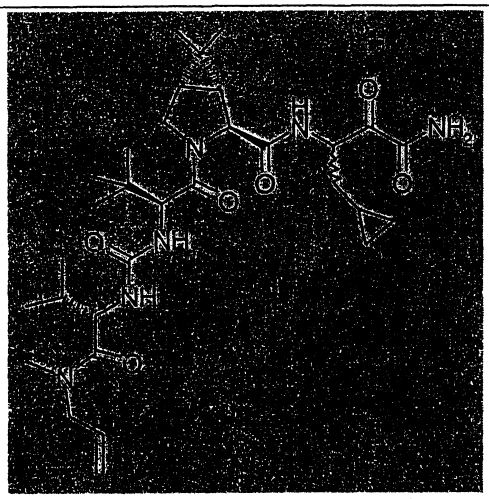


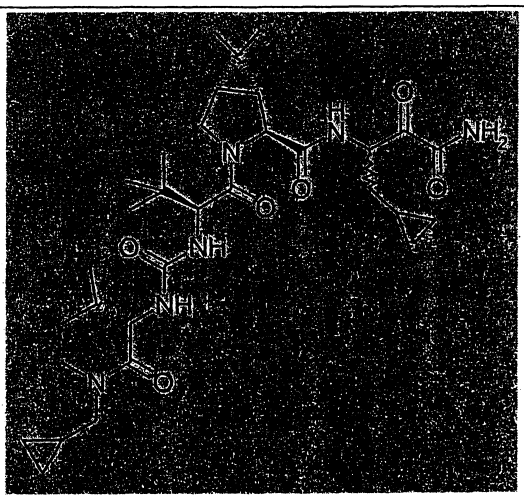


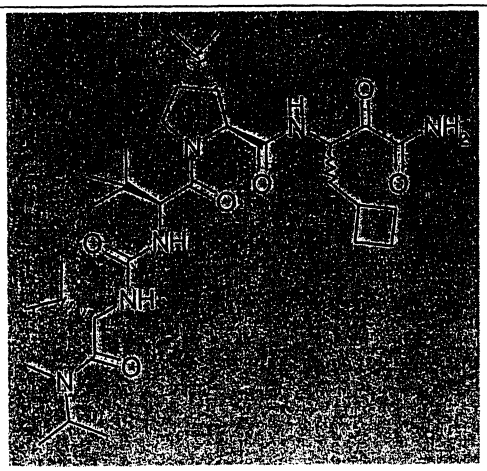


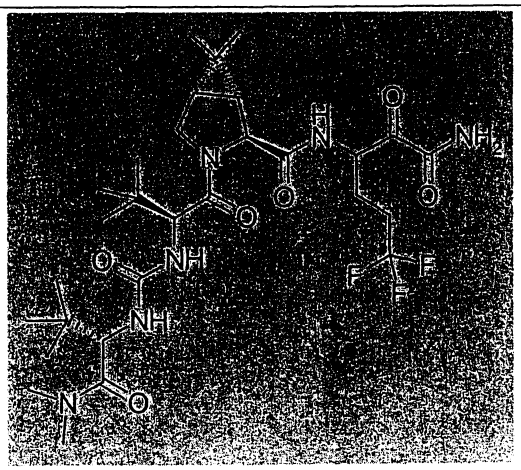


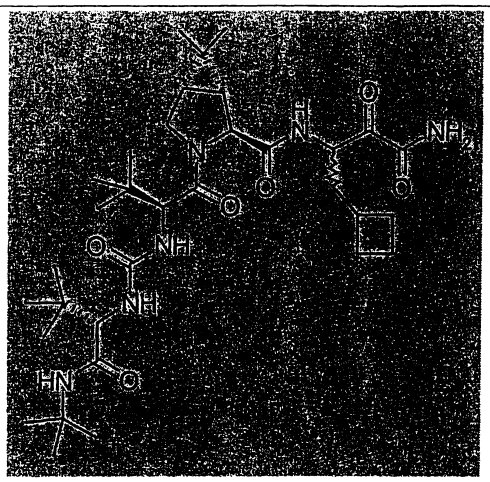


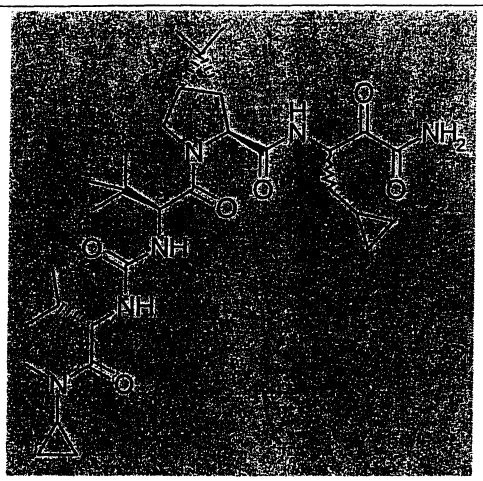


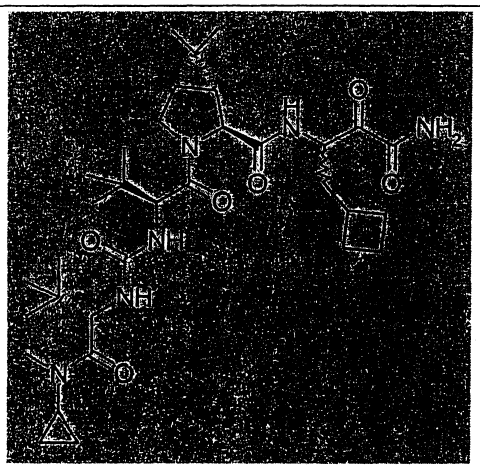


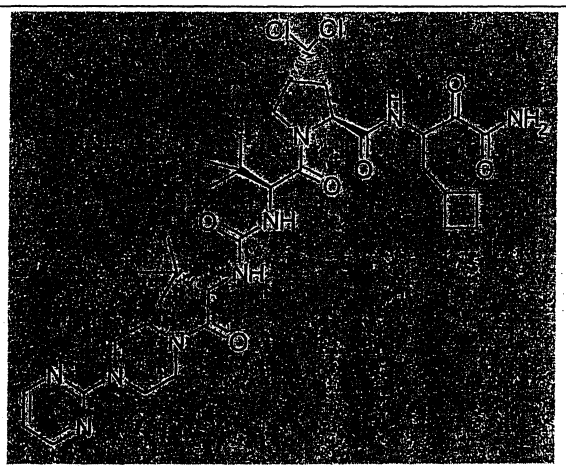


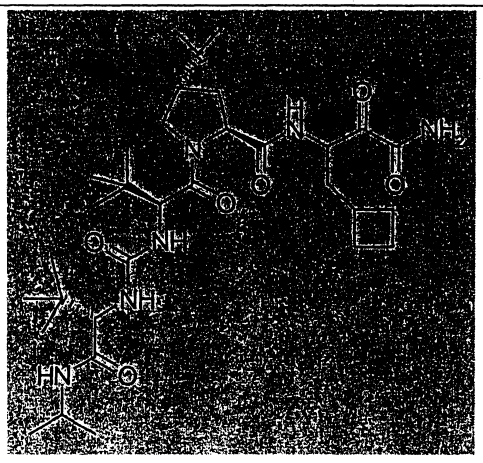


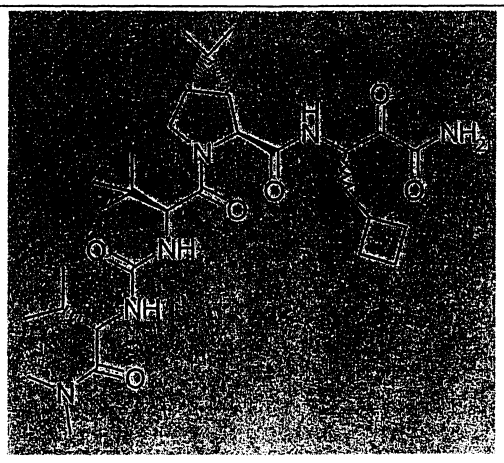


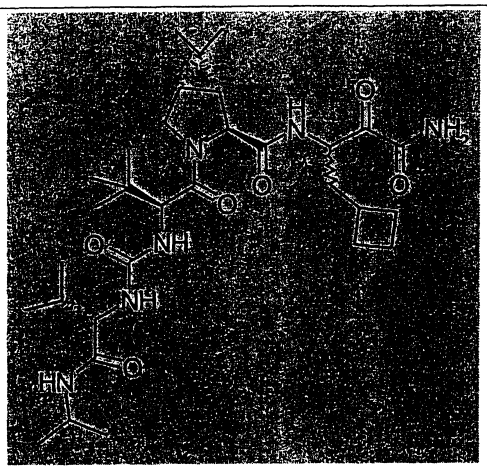


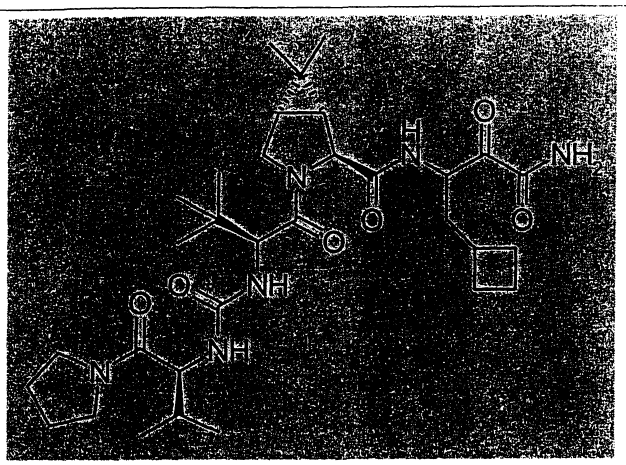


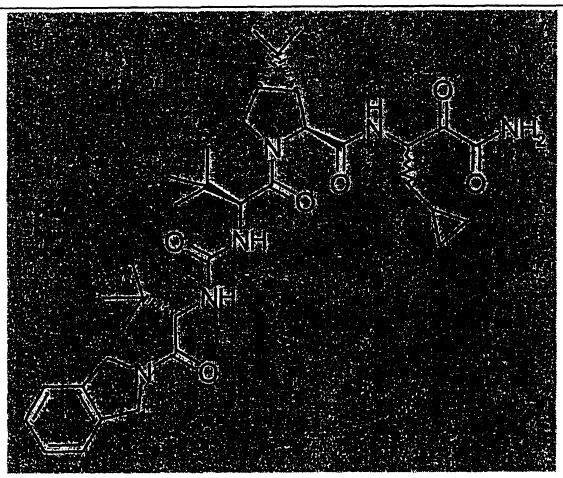


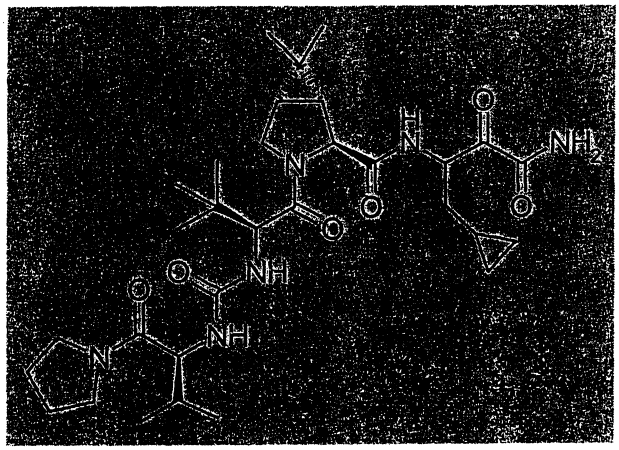


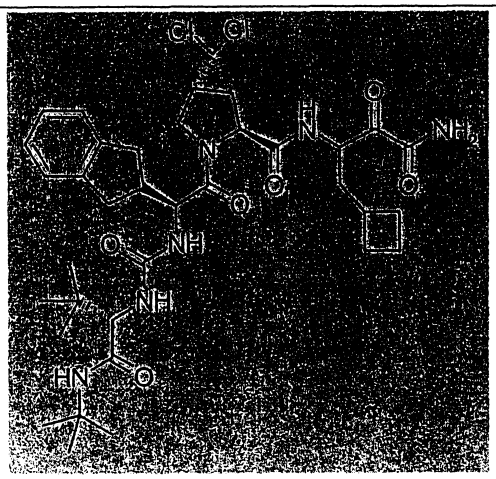


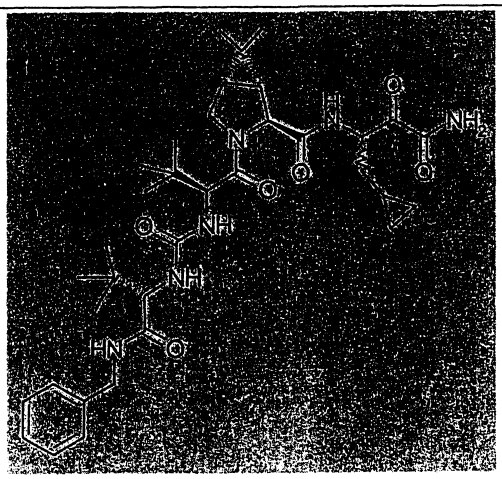


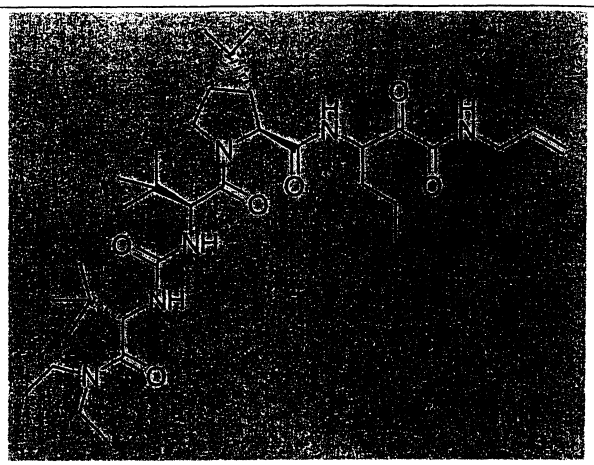


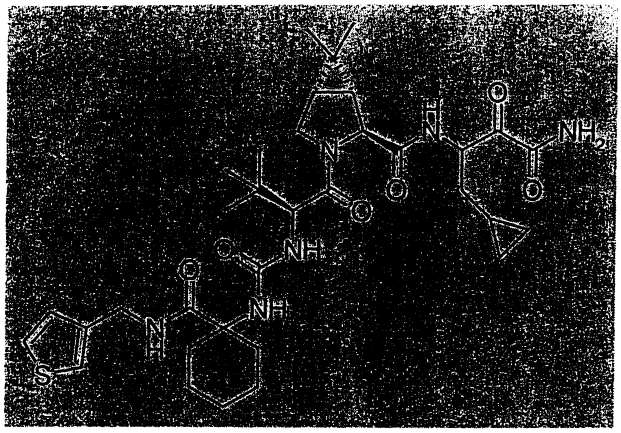


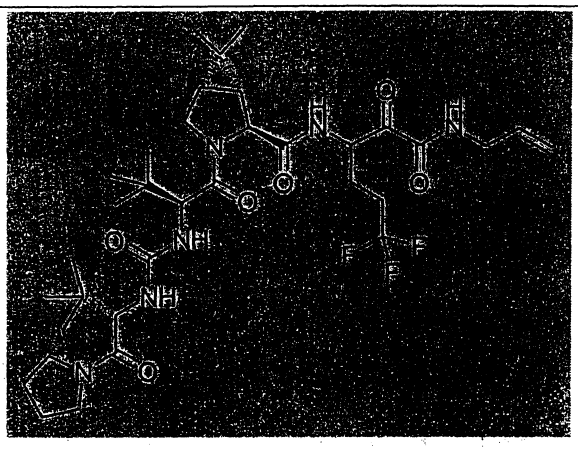


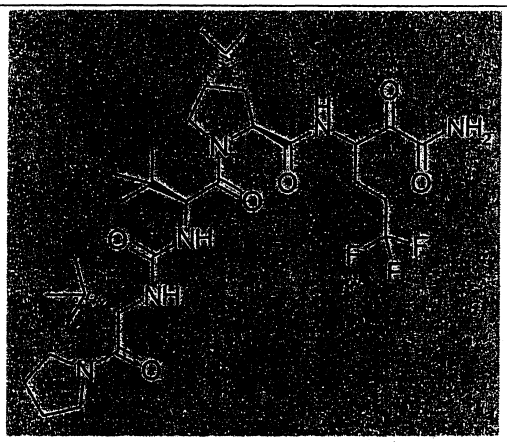


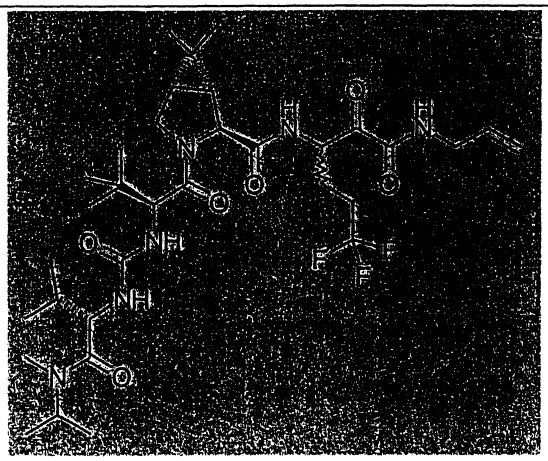


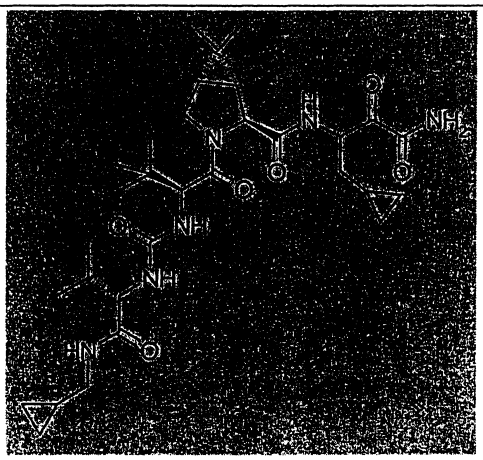


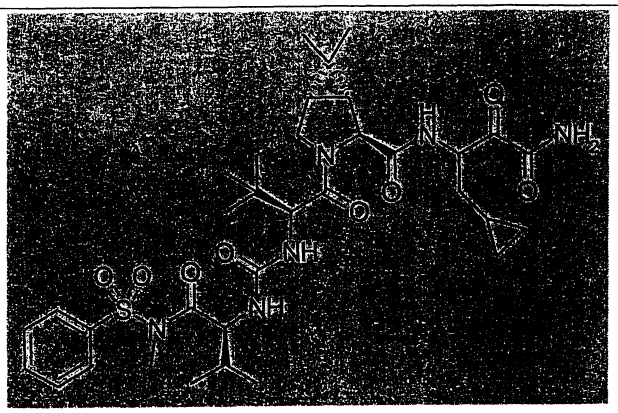


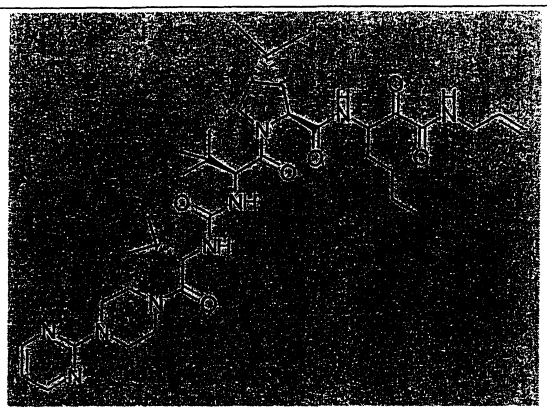


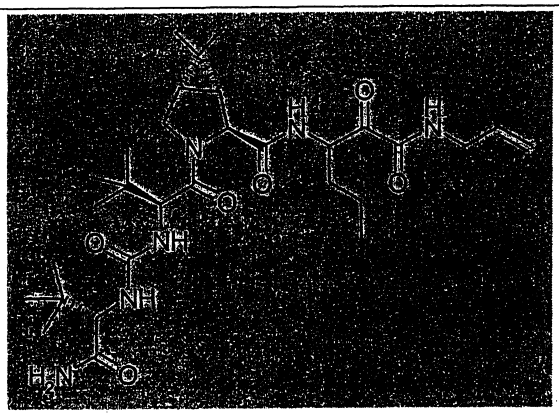


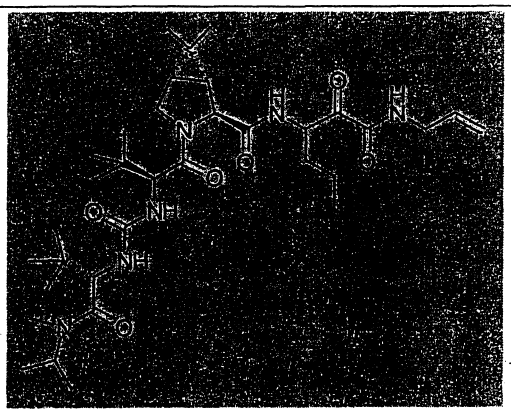


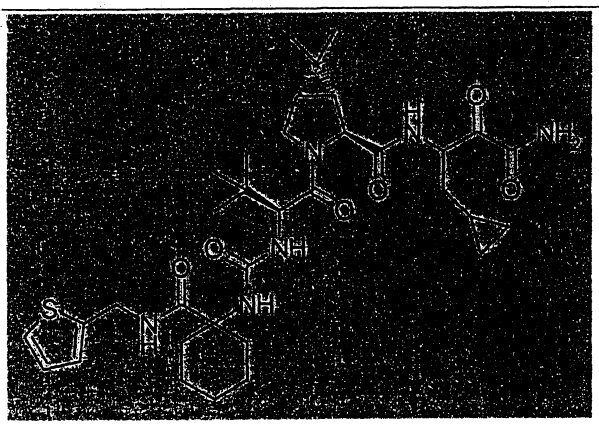


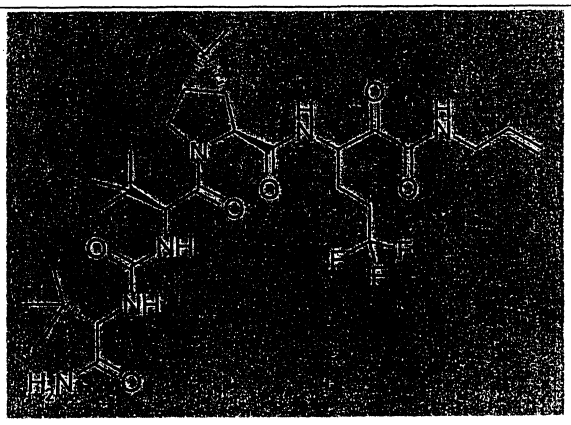


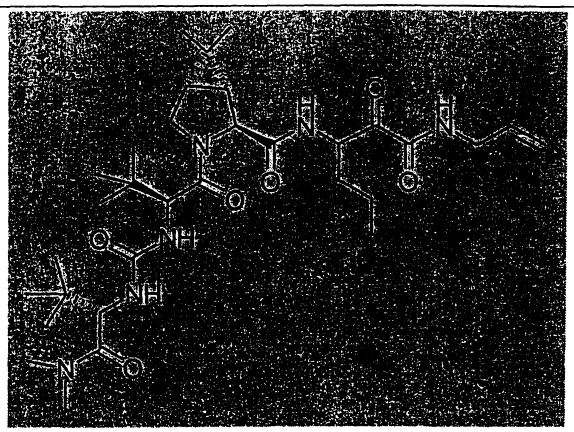


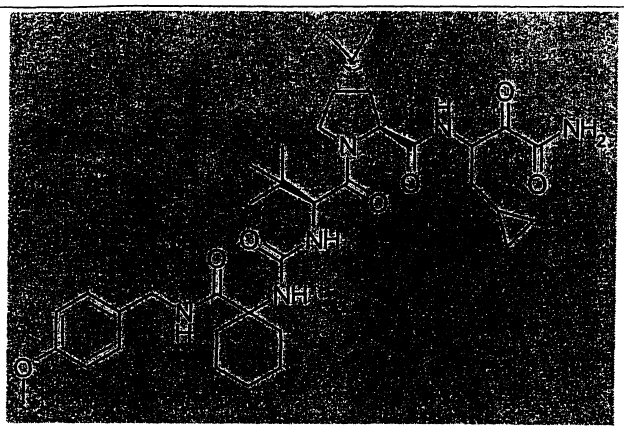


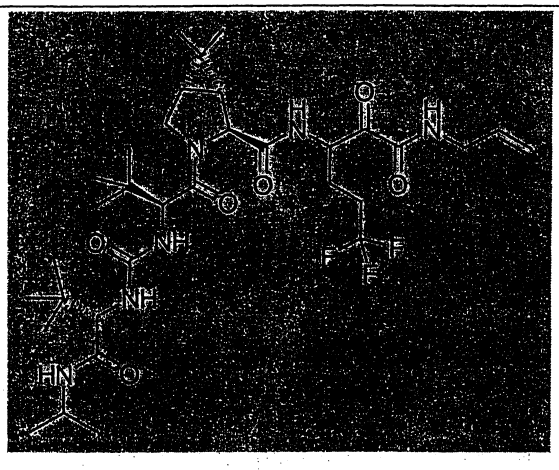


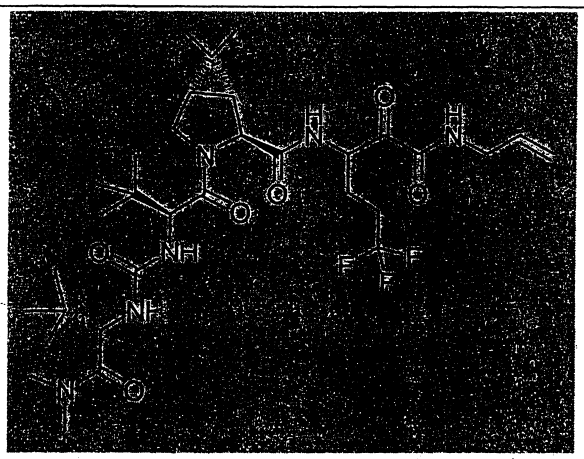


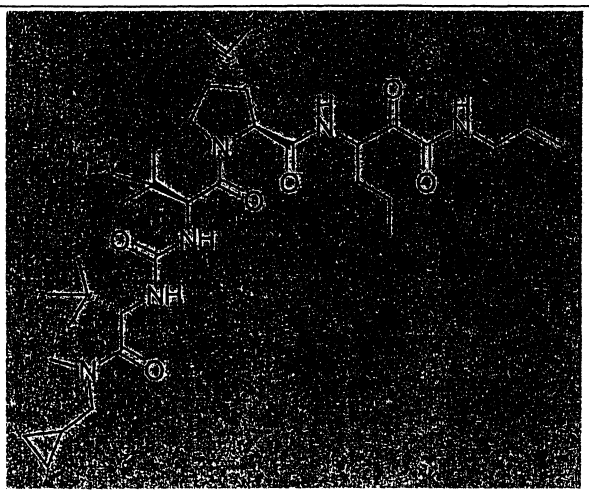


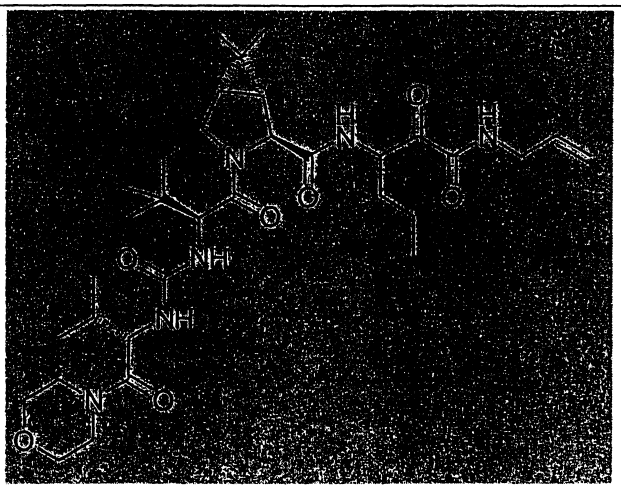


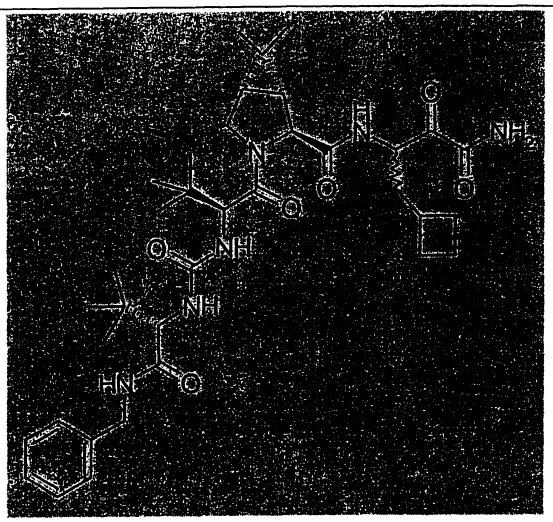


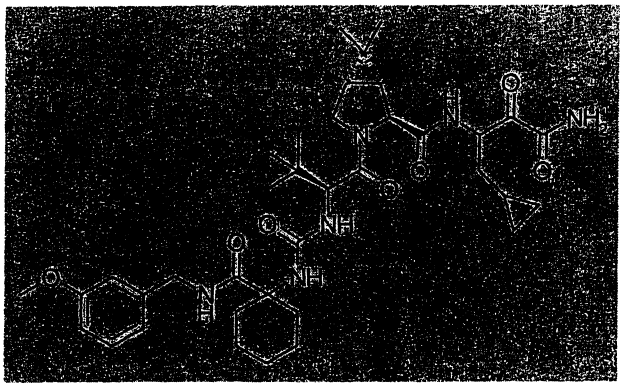


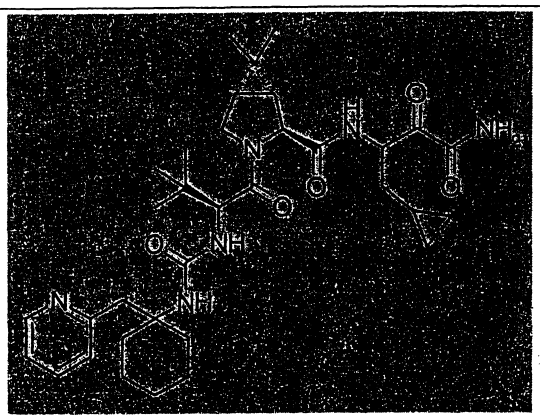


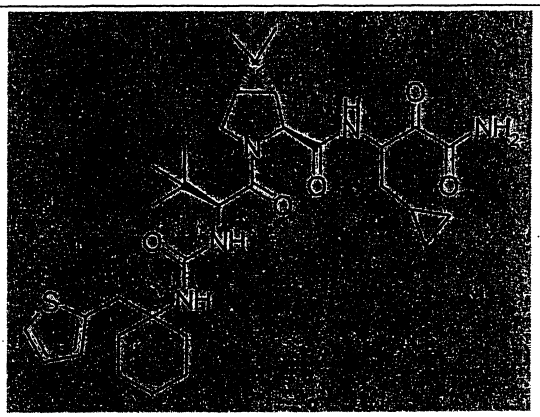


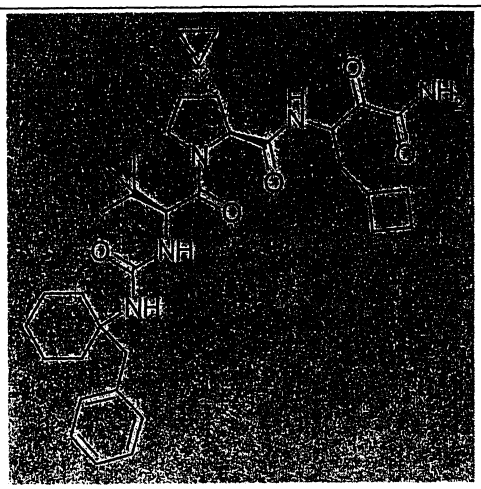


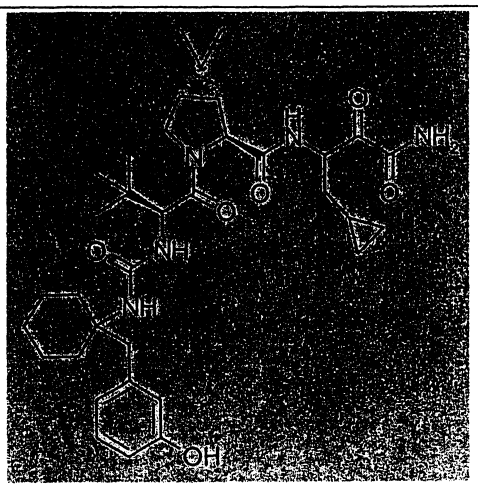


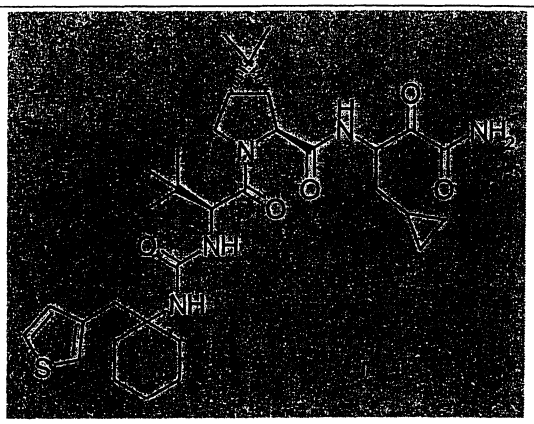


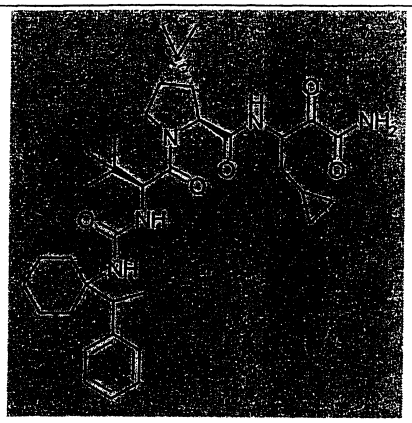


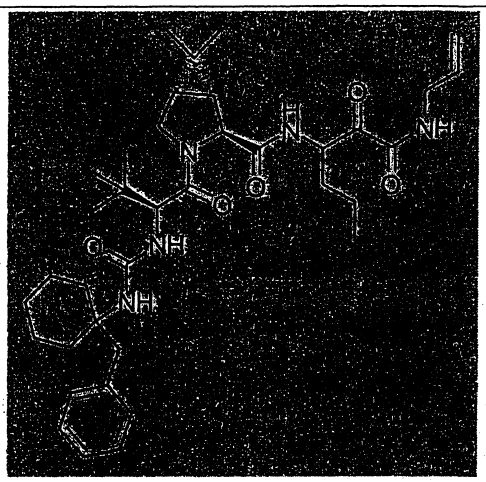


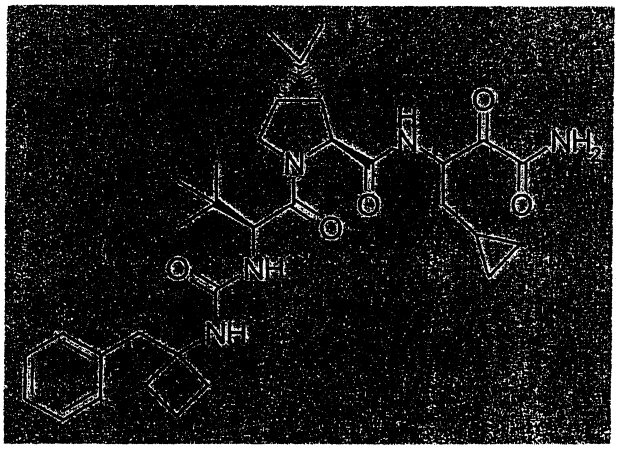


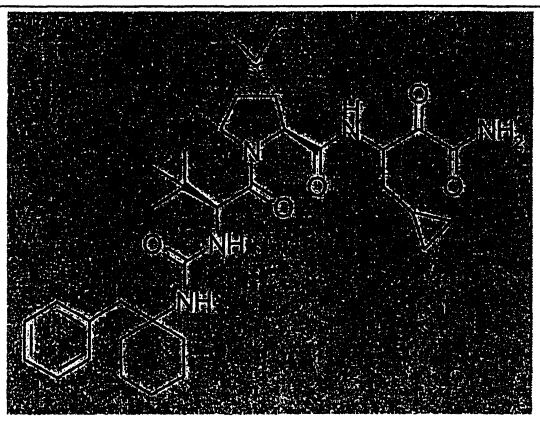


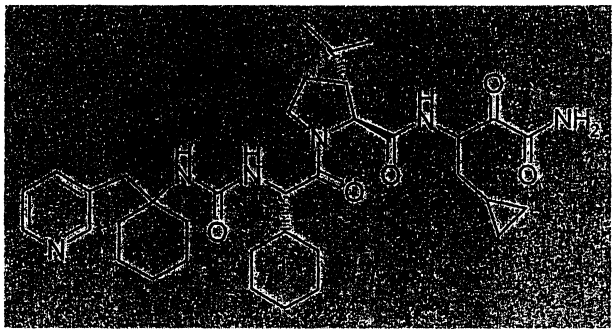


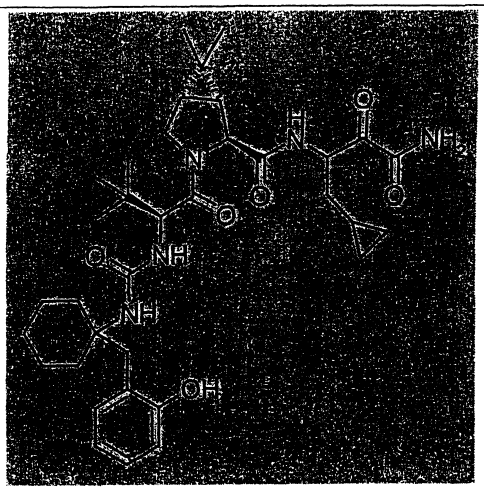


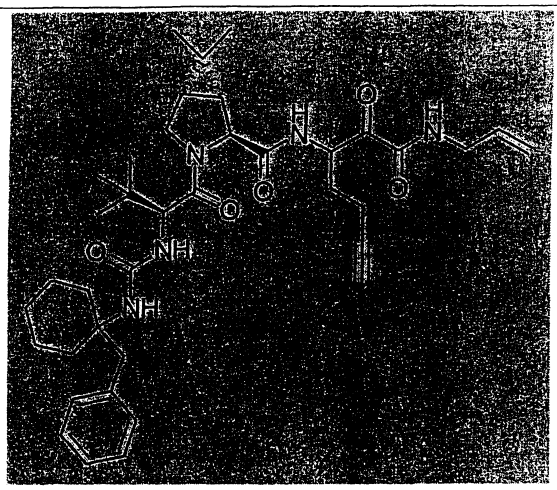


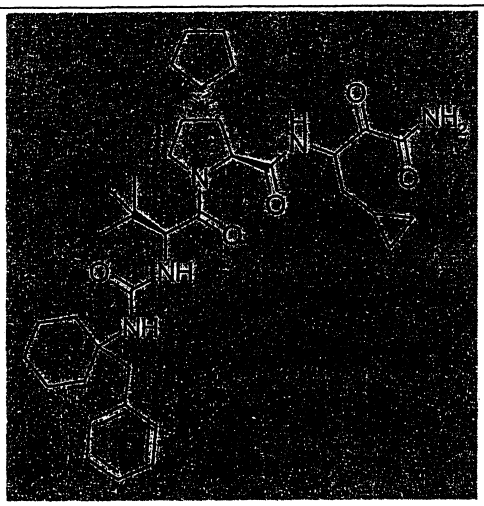


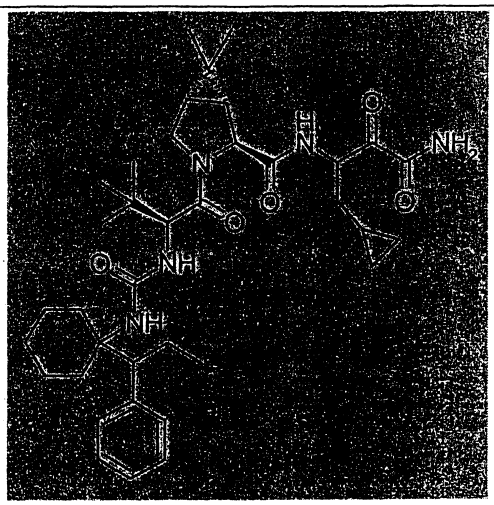


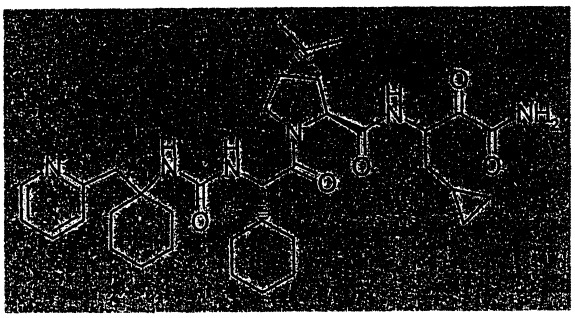


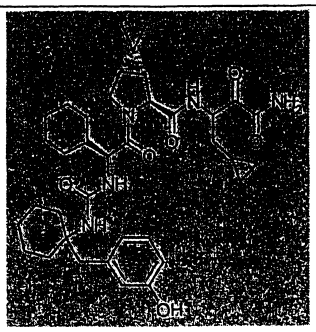


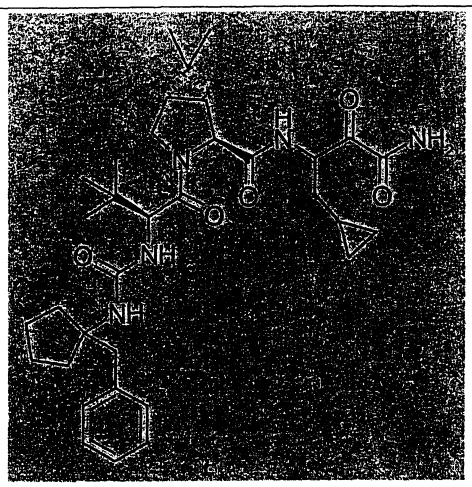


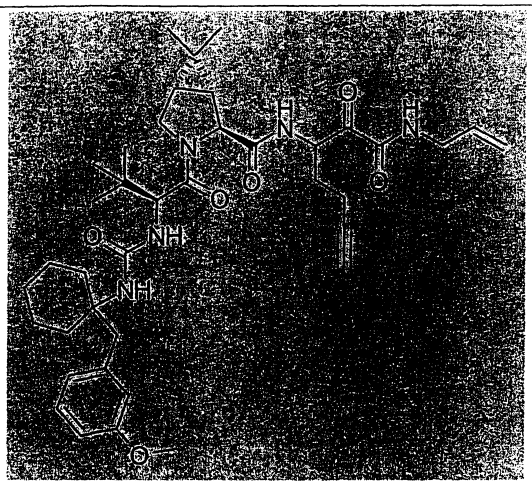


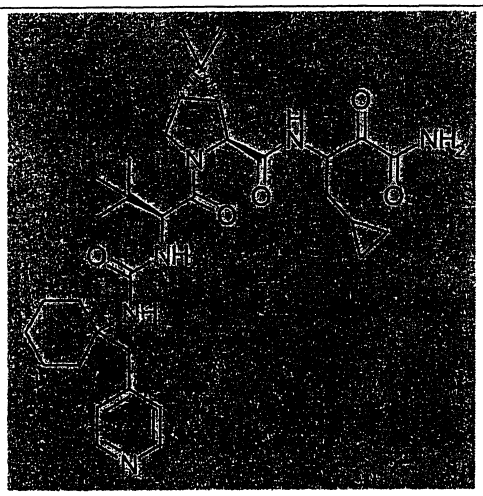


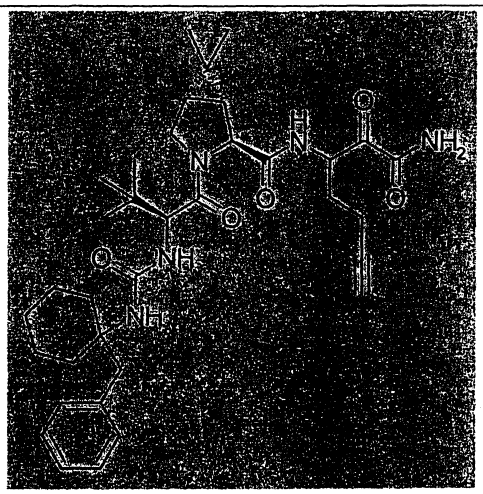


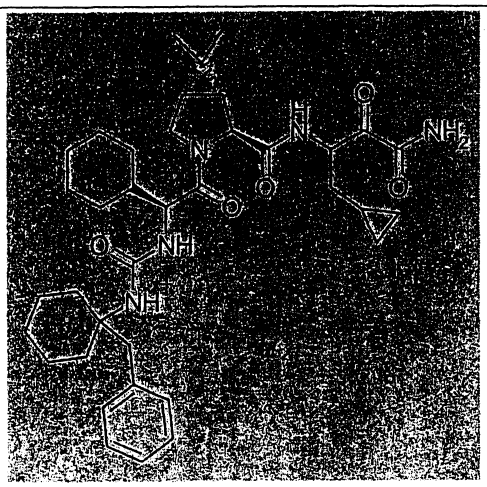


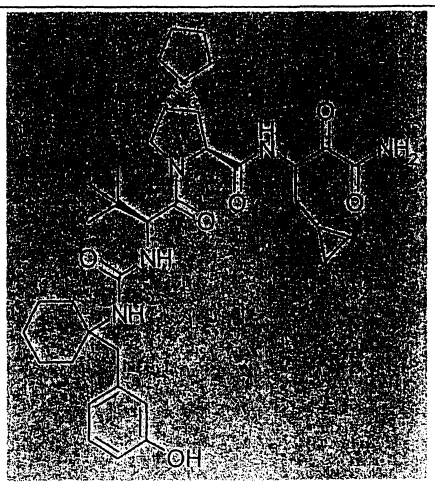


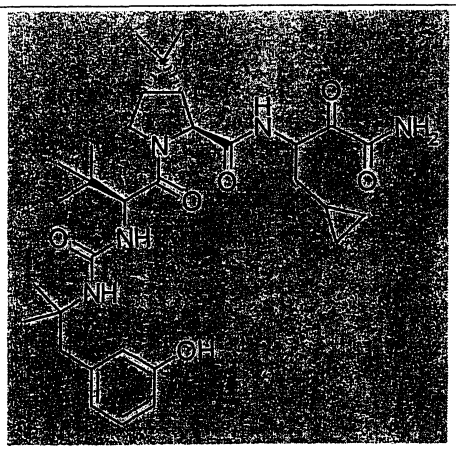


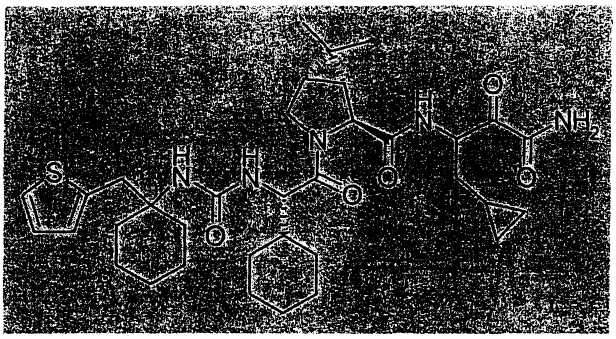


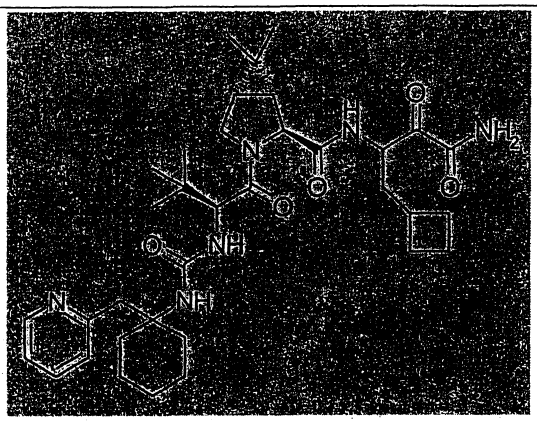


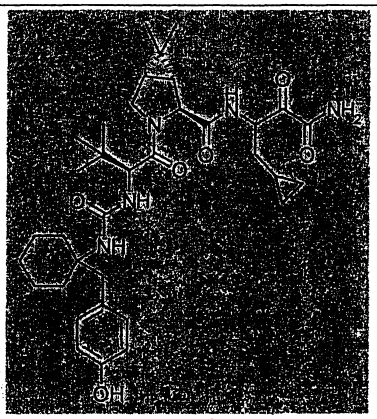


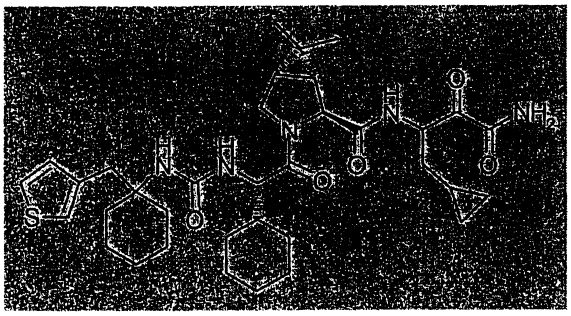


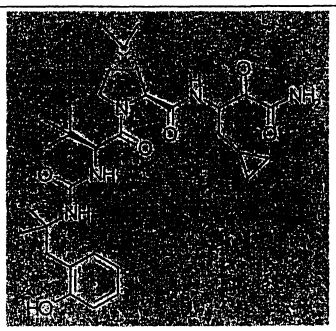


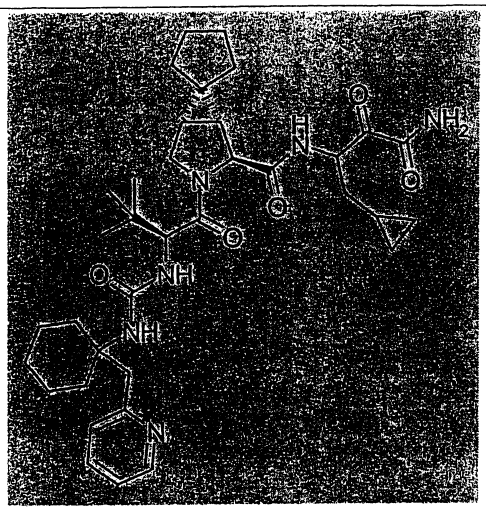


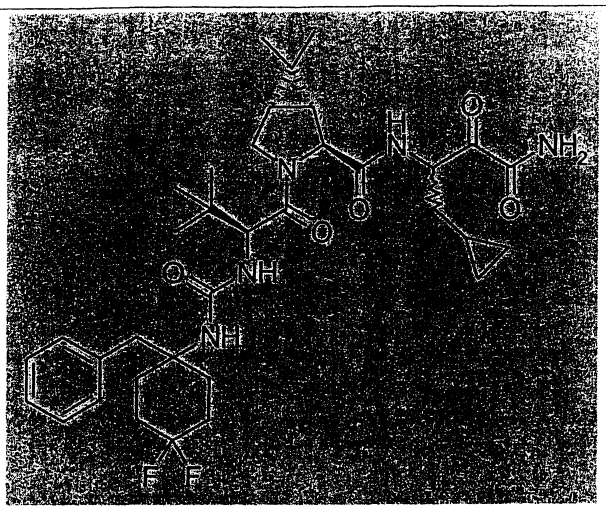


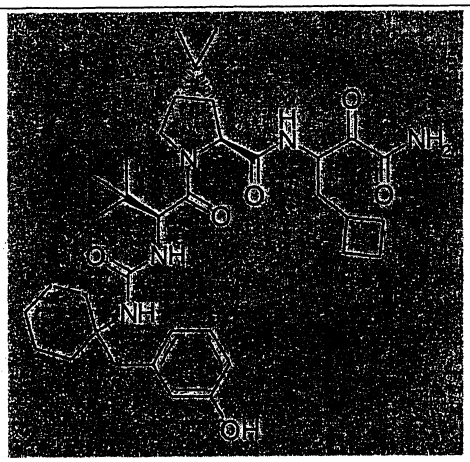


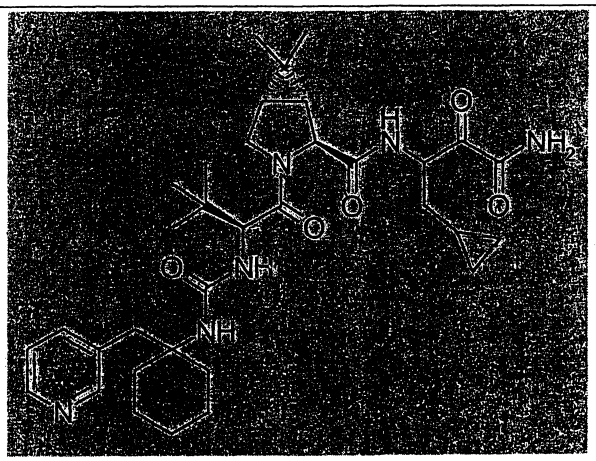


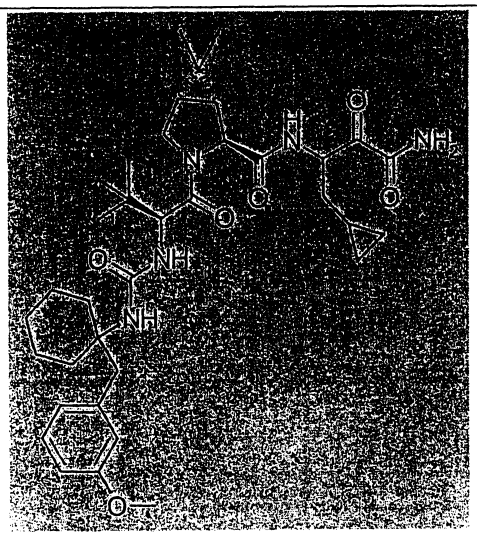


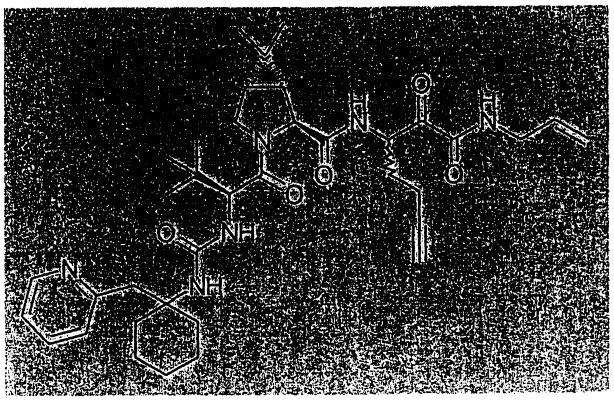


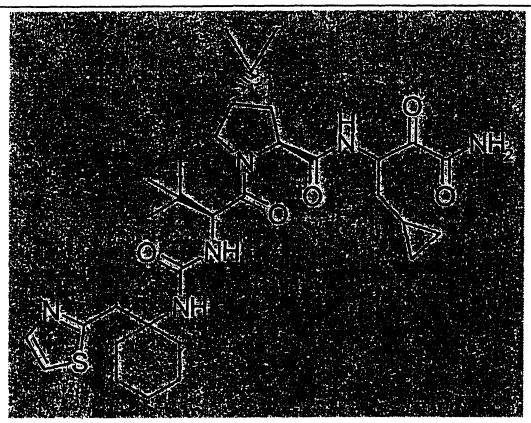
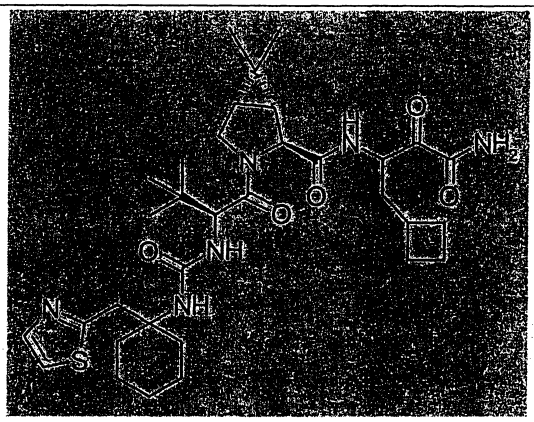
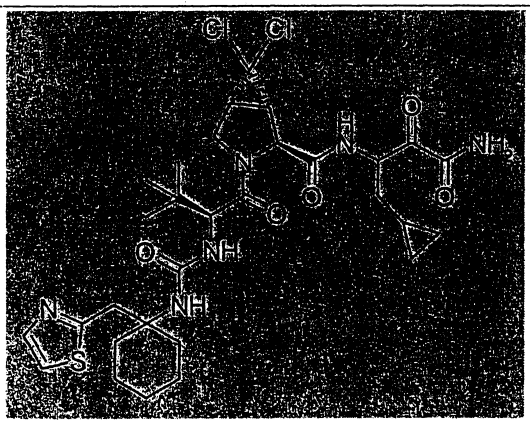
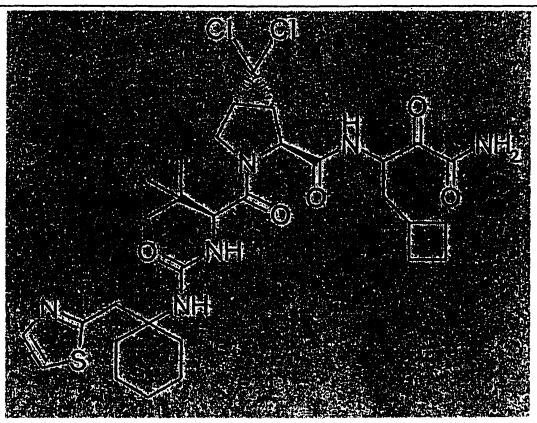


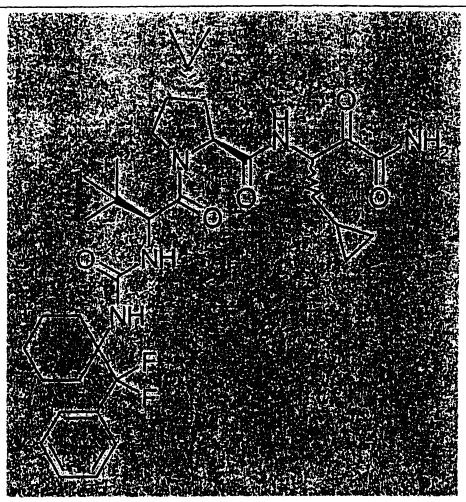


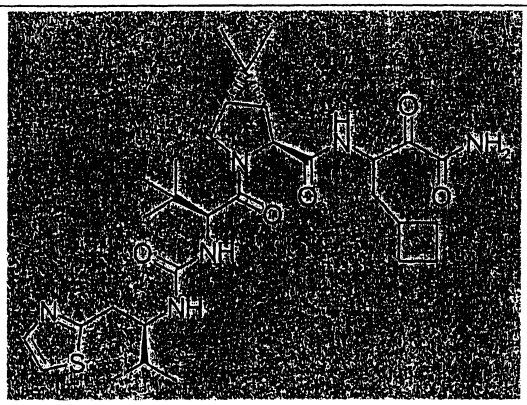


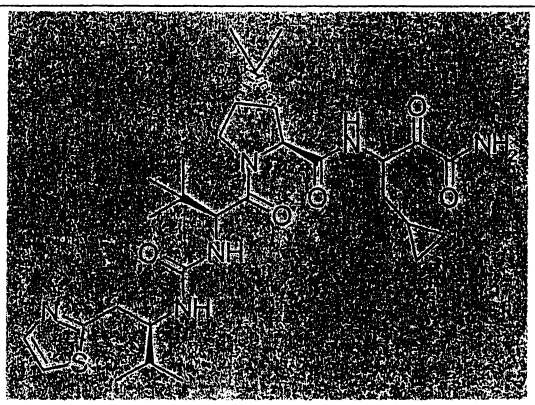


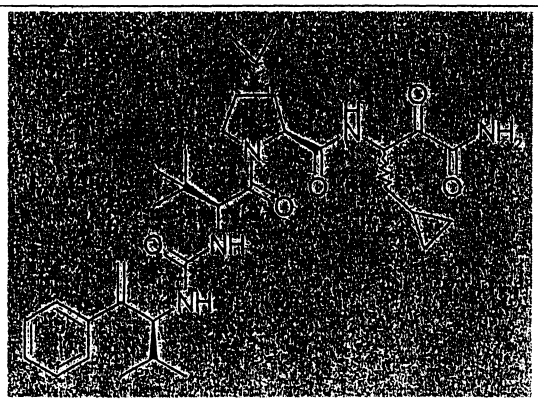


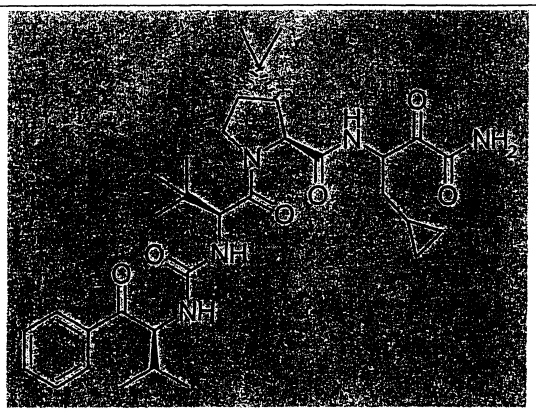


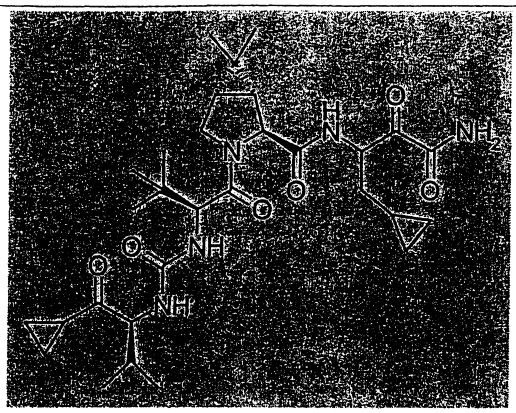


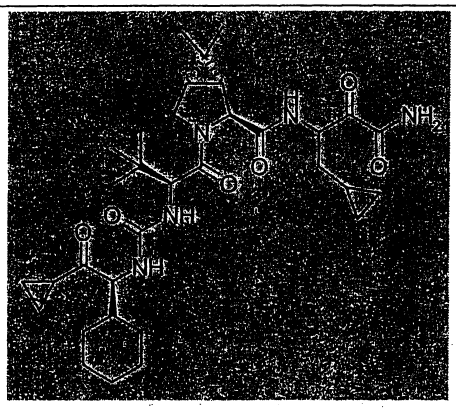


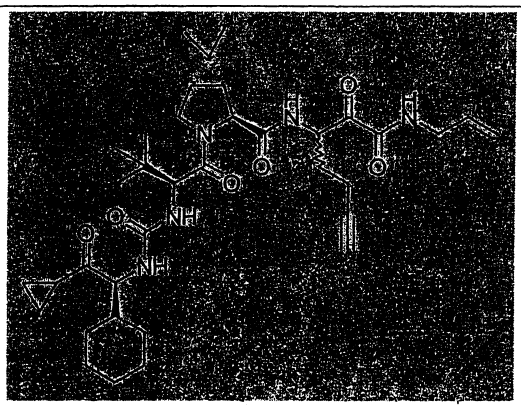


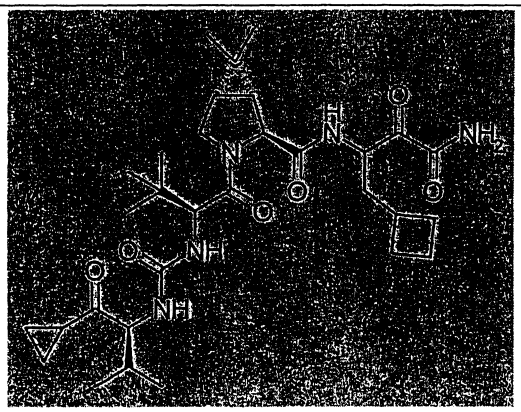
於另一項具體實施例中，本發明係揭示下列化合物：

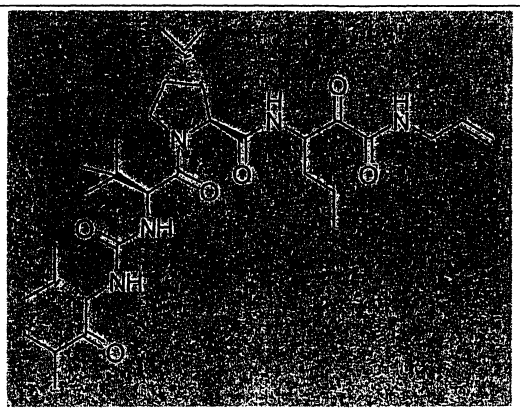


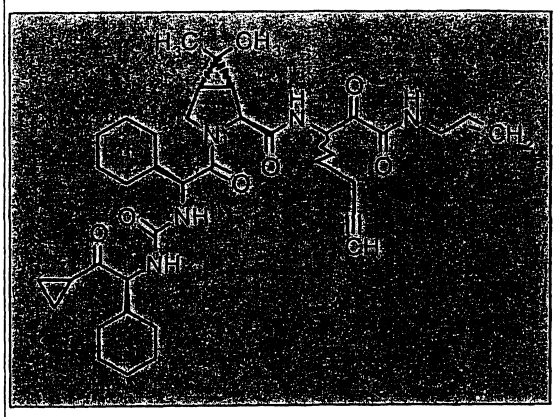


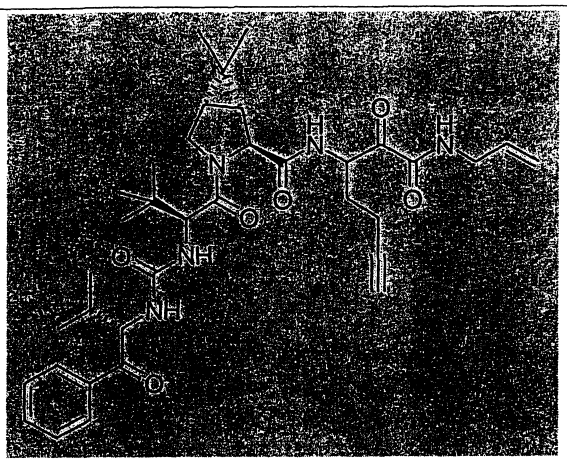


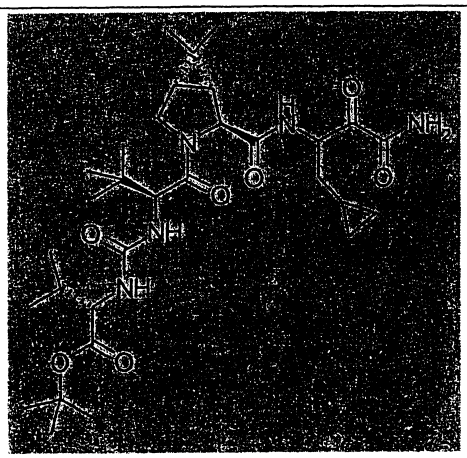


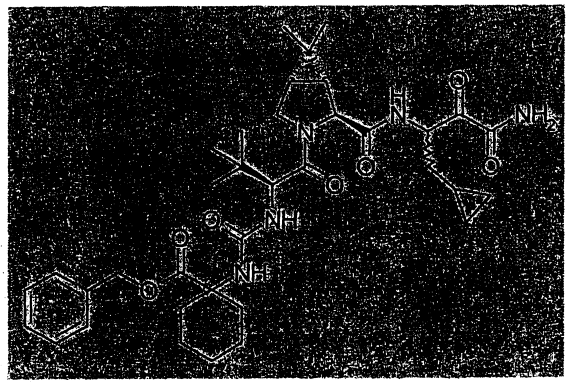


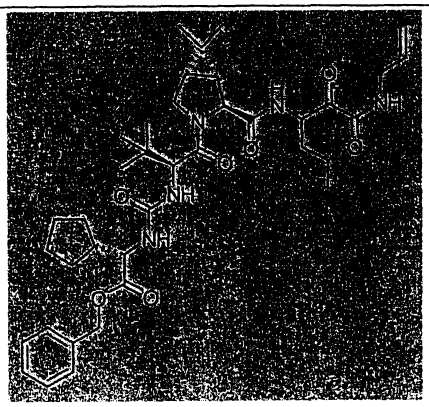


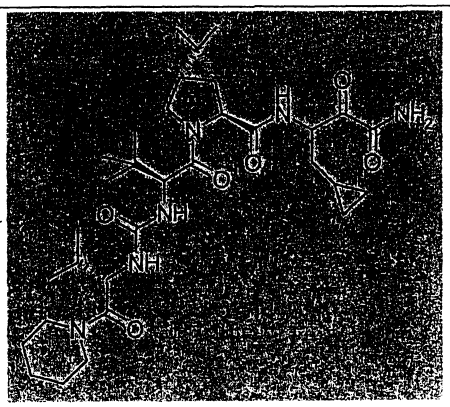


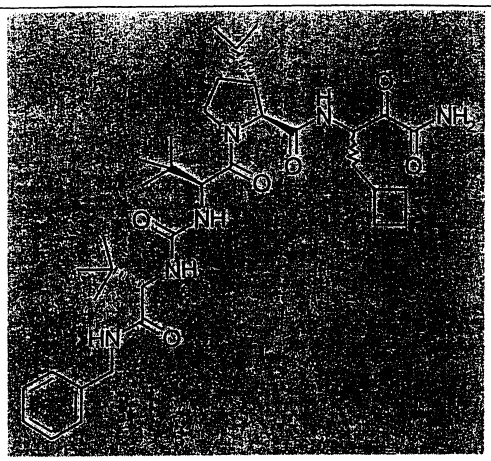


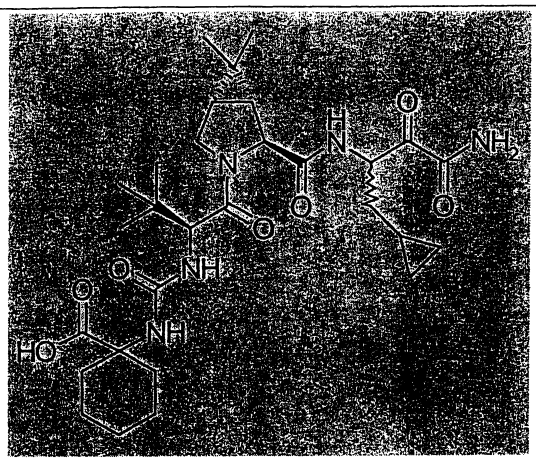


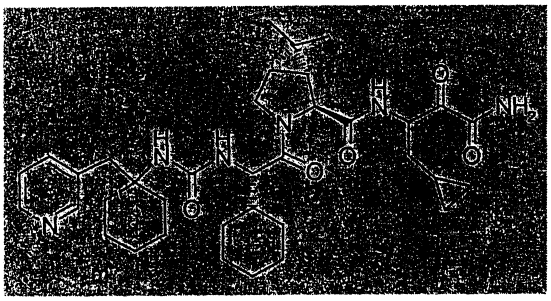


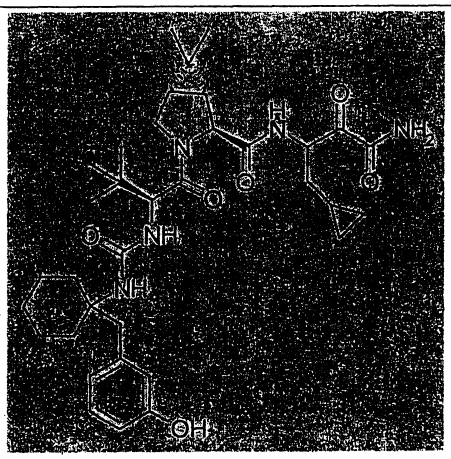


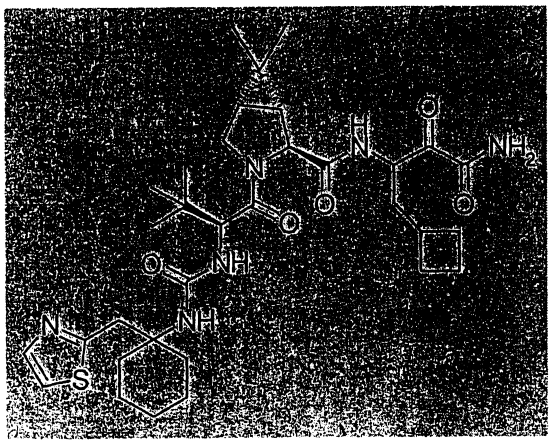


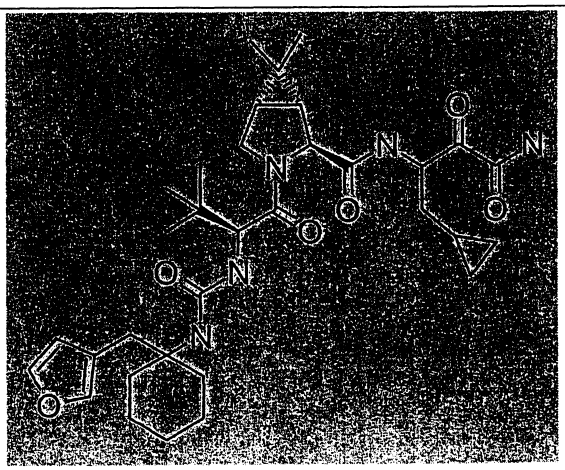






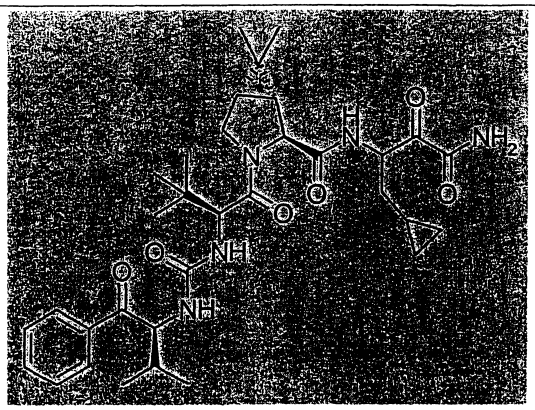
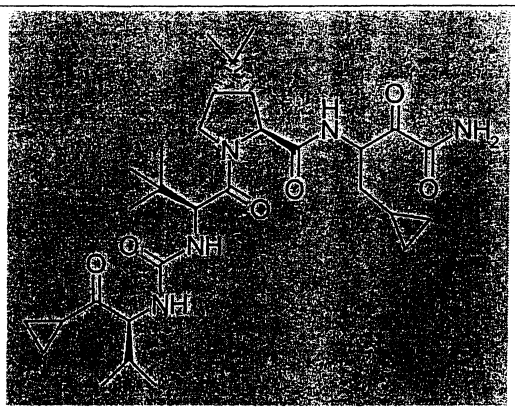
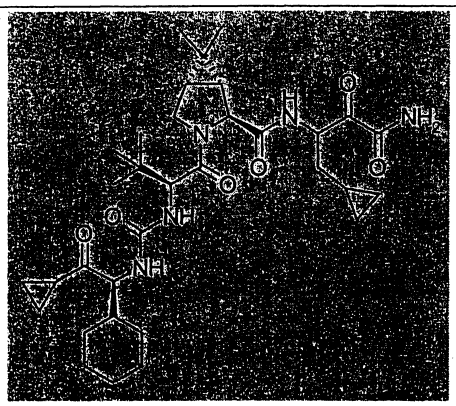
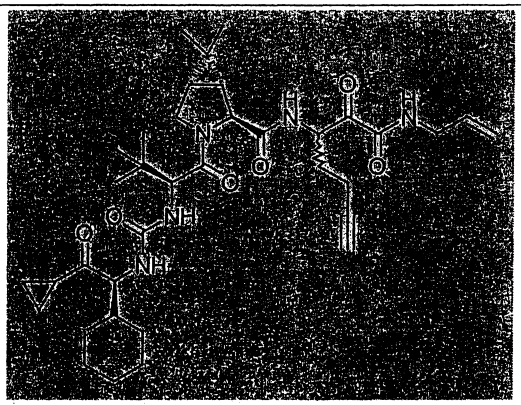
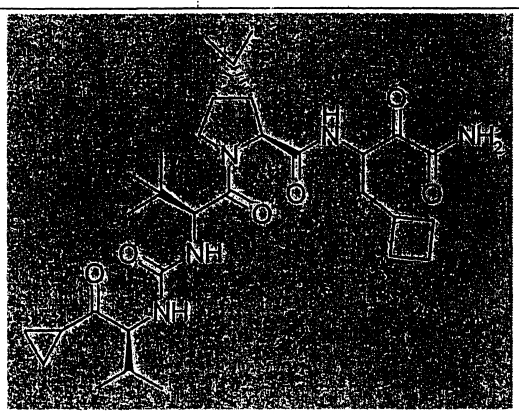
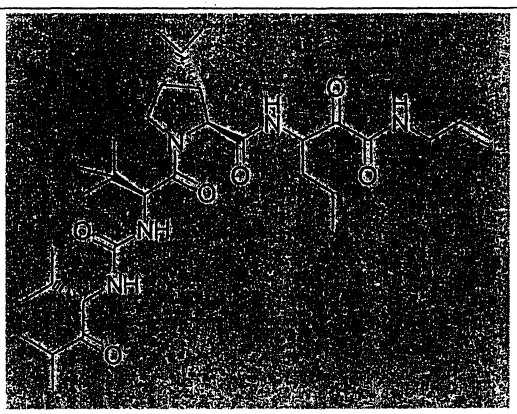


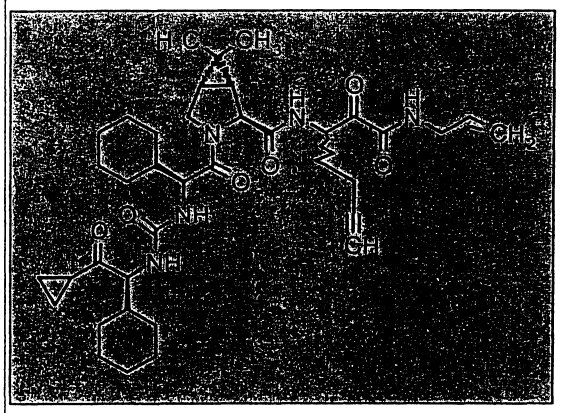


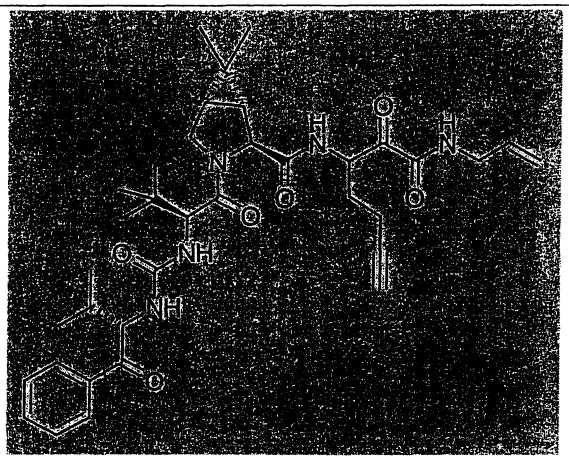


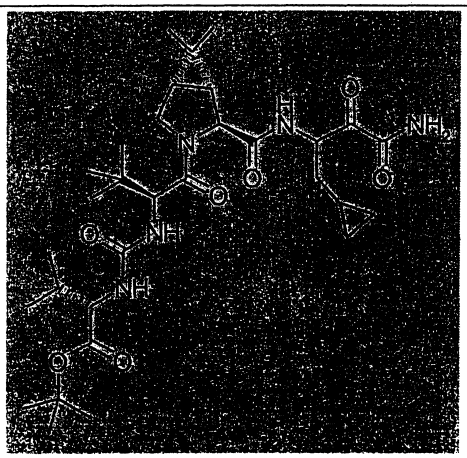
又其他具體實施例係揭示表8中之化合物：

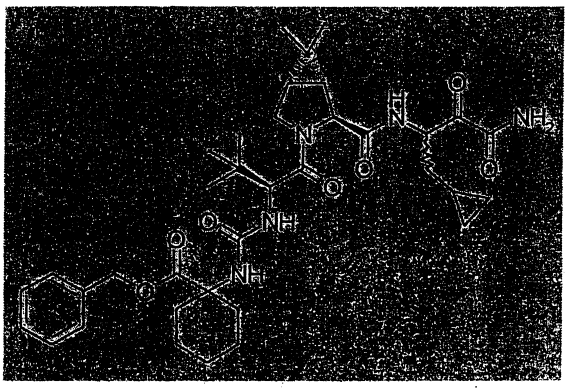
表8

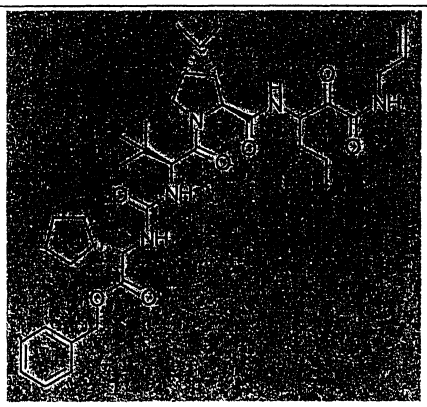
	
	
	

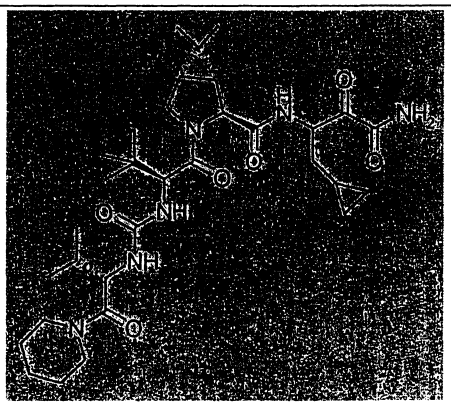


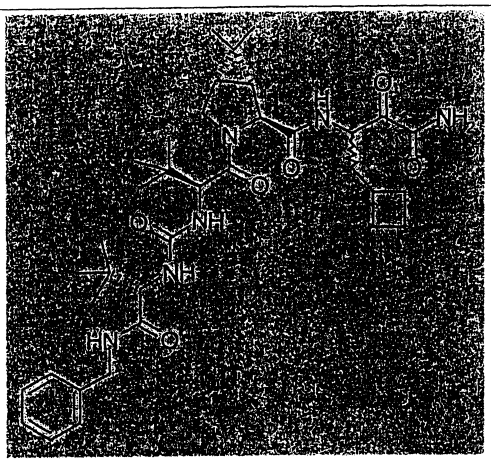


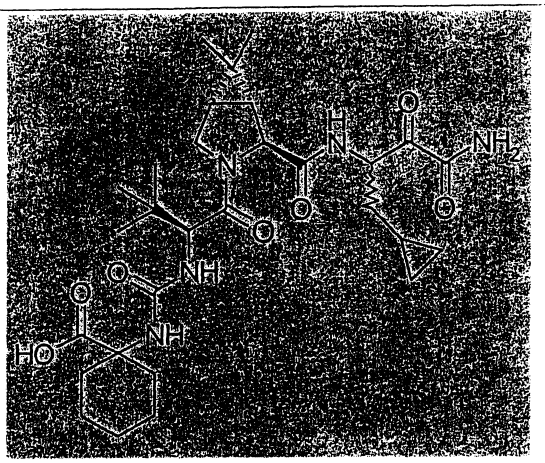


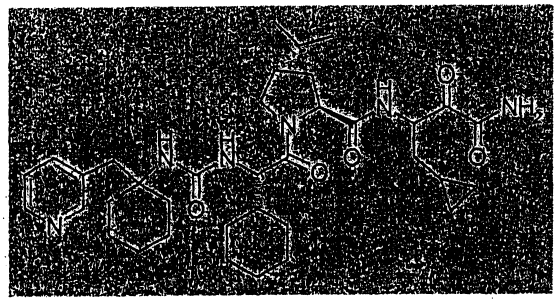


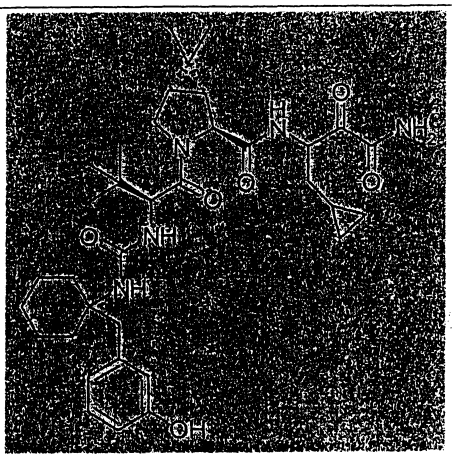


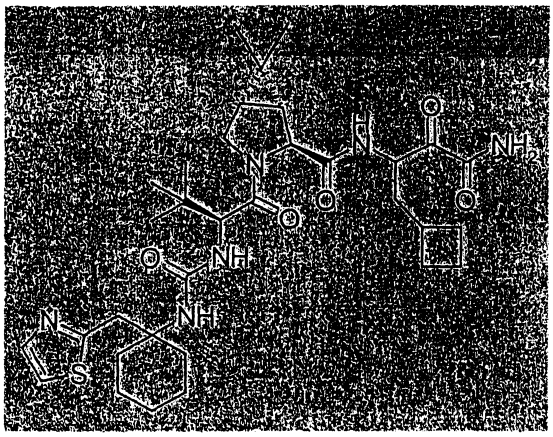




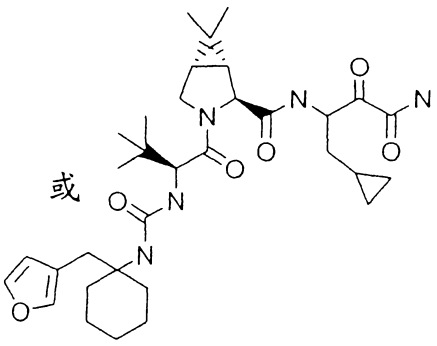








或



當使用於上文及在整個本揭示內容中時，下列術語，除非另有指出，否則應明瞭係具有下述意義：

"病患"包括人類與動物兩者。

"哺乳動物"係意謂人類及其他哺乳動物。

"烷基"係意謂脂族烴基，其可為直鏈或分枝狀，且包含約1至約20個碳原子在此鏈中。較佳烷基含有約1至約12個碳原子在此鏈中。更佳烷基含有約1至約6個碳原子在此鏈中。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性烷基鏈。"低碳烷基"係意謂具有約1至約6個碳原子之基團在此鏈中，其可為直鏈或分枝狀。"經取代之烷基"一詞，係意謂烷基可被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)$_2$、-N(烷基)$_2$、羧基及-C(O)O-烷基。適當烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基及第三-丁基。

"烯基"係意謂含有至少一個碳-碳雙鍵之脂族烴基，且其可為直鏈或分枝狀，並包含約2至約15個碳原子在此鏈中。較佳烯基具有約2至約12個碳原子在此鏈中；且更佳為約2至約6個碳原子在此鏈中。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性烯基鏈。"低碳烯基"係意謂約2至約6個碳原子在此鏈中，其可為直鏈或分枝狀。"經取代之烯基"一詞，係意謂烯基可被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括鹵

基、烷基、芳基、環烷基、氰基、烷氧基及-S(烷基)。適當烯基之非限制性實例，包括乙烯基、丙烯基、N-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、N-戊烯基、辛烯基及癸烯基。

"炔基"係意謂含有至少一個碳-碳參鍵之脂族烴基，且其可為直鏈或分枝狀，並包含約2至約15個碳原子在此鏈中。較佳炔基具有約2至約12個碳原子在此鏈中；且更佳為約2至約4個碳原子在此鏈中。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性炔基鏈。"低碳炔基"係意謂約2至約6個碳原子在此鏈中，其可為直鏈或分枝狀。適當炔基之非限制性實例，包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。"經取代之炔基"一詞，係意謂炔基可被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括烷基、芳基及環烷基。

"芳基"係意謂芳族單環狀或多環狀環系統，包含約6至約14個碳原子，較佳為約6至約10個碳原子。芳基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。適當芳基之非限制性實例，包括苯基與萘基。

"雜芳基"係意謂芳族單環狀或多環狀環系統，包含約5至約14個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中一或多個環原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或併用。較佳雜芳基含有約5至約6個環原子。"雜芳基"可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。雜芳基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意

謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜芳基之一個氮原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物。適當雜芳基之非限制性實例，包括吡啶基、吡咔基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括N-取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋呫基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡咔基、嗒咔基、喹喏啉基、呔咔基、噁吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋呫基、吲哚基、氮吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹唑啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮吲哚基、1,2,4-三咔基、苯并噻唑基等。"雜芳基"一詞亦指部份飽和雜芳基部份基團，例如四氫異喹啉基、四氫喹啉基等。

"芳烷基"或"芳基烷基"係意謂芳基-烷基-基團，其中芳基與烷基均如前文所述。較佳芳烷基係包含低碳烷基。適當芳烷基之非限制性實例，包括苄基、2-苯乙基及萘基甲基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。

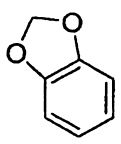
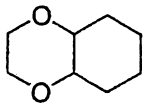
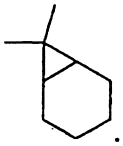
"烷基芳基"係意謂烷基-芳基-基團，其中烷基與芳基均如前文所述。較佳烷基芳基係包含低碳烷基。適當烷基芳基之非限制性實例為甲苯基。對母體部份基團之鍵結係經過芳基。

"環烷基"係意謂非芳族單-或多環狀環系統，包含約3至約10個碳原子，較佳為約5至約10個碳原子。較佳環烷基環含有約5至約7個環原子。環烷基可視情況被一或多個"環

系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如上文定義。適當單環狀環烷基之非限制性實例，包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基等。適當多環狀環烷基之非限制性實例，包括1-十氫萘基、正蒈基、金鋼烷基等，以及部份飽和物種，例如氫茚基、四氫萘基等。

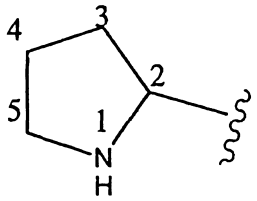
"鹵素"或"鹵基"係意謂氟、氯、溴或碘。較佳為氟、氯及溴。

"環系統取代基"係意謂連接至芳族或非芳族環系統之取代基，其例如係置換環系統上之可取用氫。環系統取代基可為相同或不同，各獨立選自包括烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷硫基、雜芳烷基硫基、環烷基、雜環基、$-C(=N-CN)-NH_2$、$-C(=NH)-NH_2$、$-C(=NH)-NH$(烷基)、Y_1Y_2N-、Y_1Y_2N-烷基-、$Y_1Y_2NC(O)-$、$Y_1Y_2NSO_2-$及$-SO_2NY_1Y_2$，其中Y_1與Y_2可為相同或不同，且獨立選自包括氫、烷基、芳基、環烷基及芳烷基。"環系統取代基"亦可意謂單一部份基團，其同時置換環系統上兩個相鄰碳原子上之兩個可採用氫(一個H在每一個碳上)。此種部份基團之實例為亞甲二氧基、次乙二氧基、$-C(CH_3)_2-$及其類似物，其係形成例如以下之部份基團：



及


"雜環基"係意謂非芳族飽和單環狀或多環狀環系統，包含約3至約10個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中在此環系統中之一或多個原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或併用。沒有相鄰氧及/或硫原子存在於此環系統中。較佳雜環基含有約5至約6個環原子。在雜環基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜環基環中之任何-NH可經保護存在，例如作成-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團等；此種保護亦被認為是本發明之一部份。雜環基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。雜環基之氮或硫原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環狀雜環基環之非限制性實例包括六氫吡啶基、四氫吡咯基、六氫吡啡基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、噻唑啶基、1,4-二氧陸圜基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、內醯胺、內酯等。

應注意的是，在本發明含有雜原子之環系統中，沒有羥基在鄰近N、O或S之碳原子上，以及沒有N或S基團在鄰近另一個雜原子之碳上。因此，例如在以下環中：



沒有-OH直接連接至標記2與5之碳。

亦應注意的是，互變異構形式，例如以下部份基團：



於本發明之某些具體實施例中被認為是相等的。

"炔基烷基"係意謂炔基-烷基-基團，其中炔基與烷基均如前文所述。較佳炔基烷基含有低碳炔基與低碳烷基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。適當炔基烷基之非限制性實例包括炔丙基甲基。

"雜芳烷基"係意謂雜芳基-烷基-基團，其中雜芳基與烷基均如前文所述。較佳雜芳烷基含有低碳烷基。適當芳烷基之非限制性實例，包括吡啶基甲基與喹啉-3-基甲基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。

"羥烷基"係意謂HO-烷基-基團，其中烷基係如前文定義。較佳羥烷基含有低碳烷基。適當羥烷基之非限制性實例，包括羥甲基與2-羥乙基。

"醯基"係意謂H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-基團，其中各種基團係如前文所述。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。較佳醯基含有低碳烷基。適當醯基之非限制性實例，包括甲醯基、乙醯基及丙醯基。

"芳醯基"係意謂芳基-C(O)-基團，其中芳基係如前文所述。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。適當基團之非限制性實例，包括苯甲醯基與1-萘甲醯基。

"烷氧基"係意謂烷基-O-基團，其中烷基係如前文所述。適當烷氧基之非限制性實例，包括甲氧基、乙氧基、正-

丙氧基、異丙氧基及正-丁氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"芳氧基"係意謂芳基-O-基團，其中芳基係如前文所述。適當芳氧基之非限制性實例，包括苯氧基與萘氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"芳烷氧基"係意謂芳烷基-O-基團，其中芳烷基係如前文所述。適當芳烷氧基之非限制性實例，包括苄氧基與1-或2-萘甲氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"烷硫基"係意謂烷基-S-基團，其中烷基係如前文所述。烷硫基之非限制性實例適當，包括甲硫基與乙硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"芳基硫基"係意謂芳基-S-基團，其中芳基係如前文所述。適當芳基硫基之非限制性實例，包括苯硫基與萘基硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"芳烷硫基"係意謂芳烷基-S-基團，其中芳烷基係如前文所述。適當芳烷硫基之非限制性實例為苄硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"烷氧羰基"係意謂烷基-O-CO-基團。適當烷氧羰基之非限制性實例，包括甲氧羰基與乙氧羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"芳氧基羰基"係意謂芳基-O-C(O)-基團。適當芳氧基羰基之非限制性實例，包括苯氧基羰基與萘氧基羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"芳烷氧基羰基"係意謂芳烷基-O-C(O)-基團。適當芳烷氧

基羰基之非限制性實例為苄氧羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"烷基磺醯基"係意謂烷基-$S(O_2)$-基團。較佳基團係為其中烷基為低碳烷基者。對母體部份基團之鍵結係經過磺醯基。

"芳基磺醯基"係意謂芳基-$S(O_2)$-基團。對母體部份基團之鍵結係經過磺醯基。

"經取代"一詞，係意謂在所指定原子上之一或多個氫係被選自所指示之基團取代，其條件是，不會超過所指定原子於存在情況下之正常價鍵，且此取代會造成安定化合物。取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。所謂"安定化合物"或"安定結構"，係意指化合物足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，及調配成有效治療劑。

"一或多個"或"至少一個"一詞，當表示取代基、化合物、組合劑等之數目時，係指至少一個，且至高達化學上及物理上允許之存在或添加之取代基、化合物、組合劑等之最大數目，依內文而定。此種技術與知識係為相關技師之技術範圍內所習知。

"視情況經取代"一詞，係意謂以特定基團、原子團或部份基團之選用取代。

關於化合物之"經單離"或"呈單離形式"術語，係指該化合物自合成方法或天然來源或其組合單離後之物理狀態。關於化合物之"經純化"或"呈純化形式"術語，係指該化合

物得自本文中所述或熟練技師所習知之一或多種純化方法後之物理狀態，其係呈充分純度，可藉由本文中所述或熟練技師所習知之標準分析技術特徵鑒定。

亦應注意的是，在本文之內文、圖式、實例及表格中，具有未滿足價鍵之任何雜原子係被假定為具有氫原子，以滿足該價鍵。

當化合物中之官能基被稱為"經保護"時，這意謂該基團係呈經改質形式，以在化合物接受反應時，排除經保護位置處之不想要副反應。適當保護基係為具有此藝中之一般技術者以及參考標準教科書所明瞭，例如T. W. Greene等人，*有機合成之保護基* (1991), Wiley, New York。

當任何變數(例如芳基、雜環、R^2等)在任何成份中或在式I中出現超過一次時，其在各存在處之定義係與其在每一個其他存在處之定義無關。

於本文中使用之"組合物"一詞，係意欲涵蓋一種以特定量包含特定成份之產物，以及直接或間接由特定成份以特定量組合所形成之任何產物。

本發明化合物之前體藥物與溶劑合物，亦意欲被涵蓋於此處。當於本文中採用時，"前體藥物"一詞係表示一種藥物先質之化合物，其在投予病患時，係藉由代謝或化學過程進行化學轉化，而產生式I化合物或其鹽及/或溶劑合物。前體藥物之討論係提供於T. Higuchi與V. Stella, *前體藥物作為新穎傳輸系統* (1987) 14, A.C.S.論集系列，與在藥物設計中之生物可逆載劑, (1987) Edward B. Roche編著, 美國醫藥協會

與Pergamon出版社中，此兩者均併於本文供參考。

"溶劑合物"係意謂本發明化合物與一或多種溶劑分子之物理締合。此物理締合係涉及不同程度之離子與共價鍵結，包括氫鍵。在某些情況中，溶劑合物能夠隔離，例如當一或多個溶劑分子被併入結晶性固體之晶格中時。"溶劑合物"係涵蓋溶液相與可隔離之溶劑合物。適當溶劑合物之非限制性實例包括乙醇化物、甲醇化物等。"水合物"為溶劑合物，其中溶劑分子為H_2O。

"有效量"或"治療上有效量"，係意欲描述本發明化合物或組合物有效抑制CDK之量，且因此產生所要之治療、改善、抑制或預防效果。

式I化合物可形成鹽，其亦在本發明之範圍內。於本文中指稱之式I化合物，應明瞭係包括指稱其鹽，除非另有指出。當於本文中採用時，"鹽"一詞係表示以無機及/或有機酸類形成之酸性鹽，以及以無機及/或有機鹼類形成之鹼性鹽。此外，當式I化合物含有鹼性部份基團譬如但不限於吡啶或咪唑，與酸性部份基團譬如但不限於羧酸時，可形成兩性離子("內鹽")，且係包含在如本文中使用之"鹽"一詞內。藥學上可接受(意即無毒性、生理學上可接受)之鹽為較佳，惟其他鹽亦可使用。式I化合物之鹽可例如經由使式I化合物與某一數量之酸或鹼，譬如等量，在媒質中，譬如鹽會沉澱於其中者，或在水性媒質中反應，接著冷凍乾燥而形成。

舉例之酸加成鹽，包括醋酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、

苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)(亦稱為甲苯磺酸鹽(tosylate))等。此外，一般被認為適合由鹼性醫藥化合物形成藥學上可使用鹽之酸類，係由例如P. Stahl等人, Camille G.(編著)*醫藥鹽手冊.性質、選擇及用途*, (2002) Zurich： Wiley-VCH； S. Berge等人, *醫藥科學期刊* (1977) 66(1) 1-19； P. Gould, *國際製藥學期刊* (1986) 33 201-217； Anderson等人, *醫藥化學實務* (1996), 大學出版社, New York；及*橘皮書*(食品藥物管理局, Washington, D.C. 在其網站上)討論。此等揭示內容均併於本文供參考。

舉例之鹼性鹽包括銨鹽，鹼金屬鹽，譬如鈉、鋰及鉀鹽，鹼土金屬鹽，譬如鈣與鎂鹽，與有機鹼(例如有機胺類)之鹽，該鹼類譬如二環己基胺類、第三-丁基胺類，及與胺基酸之鹽，該胺基酸譬如精胺酸、離胺酸等。鹼性含氮基團可以作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基及二丁基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基與苯乙基溴化物)及其他。

所有此種酸鹽與鹼鹽係意欲成為本發明範圍內之藥學上可接受鹽，且對本發明之目的而言，所有酸與鹼鹽係被認

為相當於相應化合物之自由態形式。

本發明化合物之藥學上可接受酯類包括下列基團：(1)羧酸酯類，藉由羥基之酯化作用所獲得，其中酯族群之羧酸部份之非羰基部份基團，係選自直鏈或分枝鏈烷基(例如乙醯基、正-丙基、第三-丁基或正-丁基)、烷氧烷基(例如甲氧基甲基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)、芳基(例如苯基，視情況被例如鹵素、C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基或胺基取代)；(2)磺酸酯類，譬如烷基-或芳烷基磺醯基(例如甲烷磺醯基)；(3)胺基酸酯類(例如L-異纈草胺醯基或L-異白胺醯基)；(4)膦酸酯類，及(5)單-、二-或三磷酸酯類。磷酸酯可藉由例如C_{1-20}醇或其反應性衍生物，或藉由2,3-二(C_{6-24})醯基甘油進一步酯化。

式I化合物及其鹽、溶劑合物、酯類及前體藥物，可以其互變異構形式存在(例如作為醯胺或亞胺基醚)。所有此種互變異構形式係意欲被涵蓋在本文中，作為本發明之一部份。

本發明化合物(包括化合物之鹽、溶劑合物、酯類及前體藥物以及前體藥物之鹽與溶劑合物)之所有立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物等)，譬如可由於不同取代基上之不對稱碳所致而存在者，包括對掌異構物形式(其甚至可於不對稱碳不存在下存在)、旋轉異構形式、非向性異構物及非對映異構物形式，係意欲被涵蓋在本發明之範圍內，作為位置異構物(例如4-吡啶基與3-吡啶基)。本發明化合物之個別立體異構物可例如實質上不含其他異構物，或可例

如經混合成為外消旋物，或與所有其他或其他經選擇之立體異構物混合。本發明之對掌中心可具有如由IUPAC 1974建議所定義之S或R組態。"鹽"、"溶劑合物"、"前體藥物"等術語之使用，係意欲同樣地適用於本發明化合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物、外消旋物或前體藥物之鹽、溶劑合物及前體藥物。

式I化合物及式I化合物之鹽、溶劑合物、酯類及前體藥物之多晶形式，欲被包含於本發明中。

應明瞭的是，式I化合物關於本文中所討論之治療應用之利用性，係適用於單獨各化合物，或一或多種式I化合物之一或多種組合，例如在下一緊接段落中所示者。相同之瞭解亦適用於包含一或多種此種化合物之醫藥組合物，及涉及一或多種此種化合物之治療方法。

根據本發明之化合物可具有藥理學性質；特定言之，式I化合物可為HCV蛋白酶之抑制劑，單獨之各化合物，或一或多種式I化合物可與選自式I內之一或多種化合物併用。此等化合物可用於治療疾病，例如HCV、HIV、(AIDS，後天免疫不全徵候簇)及相關病症，以及調制C型肝炎病毒(HCV)蛋白酶之活性，預防HCV，或改善C型肝炎之一或多種病徵。

式I化合物可用於製造藥劑，以治療與HCV蛋白酶有關聯之病症，例如此方法包括使式I化合物密切接觸藥學上可接受之載劑。

於另一項具體實施例中，本發明係提供包含本發明一或

多種化合物作為活性成份之醫藥組合物。此等醫藥組合物通常另外包含至少一種藥學上可接受之載劑稀釋劑、賦形劑或載劑(於本文中總稱為載劑物質)。由於此種醫藥組合物之HCV抑制活性，故其在治療C型肝炎及相關病症上具有利用性。

於又另一項具體實施例中，本發明係揭示製備包含本發明化合物作為活性成份之醫藥組合物之方法。在本發明之醫藥組合物與方法中，活性成份典型上係與適當載劑物質混合投予，適當地針對所意欲之投藥形式作選擇，意即口服片劑、膠囊(無論是固體充填、半固體充填或液體充填)、供賦形用之粉末、口服凝膠、酏劑、可分散顆粒、糖漿、懸浮液等，並與習用醫藥實務一致。例如，對於呈片劑或膠囊形式供口服投藥而言，可將活性藥物成份與任何口服無毒性藥學上可接受之惰性載劑合併，譬如乳糖、澱粉、蔗糖、纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、滑石、甘露醇、乙醇(液體形式)等。再者，當想要或需要時，適當黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑亦可被摻入混合物中。粉末與片劑可包含約5至約95百分比之本發明組合物。

適當黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖類、玉米增甜劑，天然與合成膠質，譬如阿拉伯膠、海藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇及蠟類。在潤滑劑中，特別可指出硼酸、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉等供使用於此等劑型。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓜爾膠等。

增甜與矯味劑及防腐劑，在適當情況下亦可加入。一些

上文指出之術語，意即崩解劑、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑等，係更詳細地討論於下文。

此外，本發明之組合物可被調配在持續釋出形式中，以提供任一種或多種組份或活性成份之速率受控釋出，以使治療作用意即HCV抑制活性等達最佳化。供持續釋出之適當劑型，包括層合片劑，其含有數層不同崩解速率層，或受控釋出聚合體基質，其係以活性成份浸漬，且被製成片劑形式，或含有此種經浸漬或包覆多孔性聚合體基質之膠囊。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳化液。以下述作為實例，可指出水或水-丙二醇溶液，用於非經腸注射液，或添加增甜劑與鎮靜劑，用於口服溶液、懸浮液及乳化液。液體形式製劑亦可包括供鼻內投藥之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製劑可包括溶液及呈粉末形式之固體，其可併用藥學上可接受之載劑，譬如惰性壓縮氣體，例如氮。

為製備栓劑，係首先使低熔點蠟熔解，譬如脂肪酸甘油酯之混合物，譬如可可豆脂，並藉由攪拌或類似混合，使活性成份均勻地分散於其中。然後，將熔融態均勻混合物倒入合宜大小模具中，使其冷卻及藉以固化。

亦包括固體形式製劑，其係意欲在使用之前不久，被轉化成液體形式製劑，無論是供口服或非經腸投藥。此種液體形式包括溶液、懸浮液及乳化液。

本發明化合物亦可以經皮方式傳輸。經皮組合物可採取

乳膏、洗劑、氣溶膠及/或乳化液之形式，並可被包含在基質或儲器型之經皮貼藥中，如同此項技藝中習用於此項目的之方式。

本發明化合物亦可以經口方式、靜脈內方式、鼻內方式或皮下方式投藥。

本發明化合物亦可包括呈單位劑型之製劑。在此種形式中，製劑係被再分成適當大小之單位劑量，含有適當量之活性成份，例如達成所要目的之有效量。

本發明活性組合物在單位劑量製劑中之量可以一般方式改變或調整，從約1.0毫克至約1,000毫克，較佳為約1.0至約950毫克，更佳為約1.0至約500毫克，及典型上為約1至約250毫克，根據特定應用而定。所採用之實際劑量可依病患之年齡、性別、體重及被治療症狀之嚴重性而改變。此種技術係為熟諳此藝者所習知。

一般而言，含有活性成份之人類口服劑型可每天投予1或2次。投藥之量與頻率係根據負責臨床師之判斷作調整。供口服投藥之一般建議每日劑量服法在單一或分離劑量中，可涵蓋從每天約1.0毫克至約1,000毫克之範圍。

一些可使用之術語係描述於下文：

膠囊-係指特殊容器或封閉物，製自甲基纖維素、聚乙烯醇或變性明膠或澱粉，用以容納或含有包含活性成份之組合物。硬殼膠囊典型上係製自相對較高凝膠強度骨質與豬皮明膠之摻合物。膠囊本身可含有少量染料、不透明化劑、增塑劑及防腐劑。

片劑-係指含有活性成份與適當稀釋劑之經壓縮或模製固體劑型。片劑可藉由壓縮混合物或藉由濕式造粒、乾式造粒所獲得之粒化物或藉由壓實製成。

口服凝膠-係指經分散或增溶於親水性半固體基質中之活性成份。

賦形用粉末係指含有活性成份與適當稀釋劑之粉末摻合物，其可被懸浮於水或汁液中。

稀釋劑-係指經常構成組合物或劑型之主要部份之物質。適當稀釋劑包括糖類，譬如乳糖、蔗糖、甘露醇及花楸醇；澱粉，衍生自小麥、玉米、稻米及馬鈴薯；及纖維素，譬如微晶性纖維素。稀釋劑在組合物中之量可涵蓋從約10至約90%之範圍，以全部組合物之重量計，較佳為約25至約75%，更佳為約30至約60重量%，又更佳為約12至約60%。

崩解劑-係指被添加至組合物中，以幫助其破裂開來(崩解)並釋出藥劑之物質。適當崩解劑包括澱粉；"冷水溶性"變性澱粉，譬如羧甲基澱粉鈉；天然與合成膠質，譬如刺槐豆、刺梧桐、瓜爾膠、西黃蓍樹膠及瓊脂；纖維素衍生物，譬如甲基纖維素與羧甲基纖維素鈉；微晶性纖維素與交聯微晶性纖維素，譬如交聯羧甲基纖維素鈉；海藻酸鹽，譬如海藻酸與海藻酸鈉；黏土，譬如膨土；及起泡混合物。崩解劑在組合物中之量可涵蓋從約2至約15%之範圍，以組合物之重量計，更佳為約4至約10重量%。

黏合劑-係指使粉末結合或"膠黏"在一起，並藉由形成顆粒使彼等內聚之物質，因此在配方中充作"黏著劑"。黏合

劑會增加已可取用於稀釋劑或膨鬆劑中之內聚強度。適當黏合劑包括糖類，譬如蔗糖；澱粉，衍生自小麥、玉米、稻米及馬鈴薯；天然膠質，譬如阿拉伯膠、明膠及西黃蓍樹膠；海藻衍生物，譬如海藻酸、海藻酸鈉及藻酸銨鈣；纖維素物質，譬如甲基纖維素與羧甲基纖維素鈉及羥丙甲基纖維素；聚乙烯基四氫吡咯酮；及無機物質，譬如矽酸鎂鋁。黏合劑在組合物中之量可涵蓋從約2至約20%之範圍，以組合物之重量計，更佳為約3至約10重量%，又更佳為約3至約6重量%。

潤滑劑-係指被加入劑型中以使得片劑、顆粒等在被壓縮後能夠藉由減少摩擦或磨損，而自模具或模口釋出之物質。適當潤滑劑包括金屬硬脂酸鹽，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鉀；硬脂酸；高熔點蠟類；及水溶性潤滑劑，譬如氯化鈉、苯甲酸鈉、醋酸鈉、油酸鈉、聚乙二醇及d'l-白胺酸。潤滑劑經常在壓縮前之那個最後步驟添加，因其必須存在於顆粒之表面上，及位在彼等與壓片機配件之間。潤滑劑在組合物中之量可涵蓋從約0.2至約5%之範圍，以組合物之重量計，較佳為約0.5至約2%，更佳為約0.3至約1.5重量%。

滑劑-預防成塊並改良粒化物之流動特性之物質，以致使流動平滑且均勻。適當滑劑包括二氧化矽與滑石。滑劑在組合物中之量，可涵蓋從全部組合物之約0.1%至約5重量%之範圍，較佳為約0.5至約2重量%。

著色劑-對組合物或劑型提供著色之賦形劑。此種賦形劑

可包括食品級染料，及被吸附至適當吸附劑譬如黏土或氧化鋁上之食品級染料。著色劑之量可從約0.1改變至約5%，以組合物之重量計，較佳為約0.1至約1%。

生物利用率-係指當與標準物或對照組比較時，活性藥物成份或治療部份基團從所投予之劑型被吸收至系統循環中之速率與程度。

製備片劑之習用方法係為已知。此種方法包括乾式方法，譬如直接壓縮及藉由壓實所製成粒化物之壓縮，或濕式方法或其他特殊程序。製造其他投藥形式例如膠囊、栓劑等之習用方法，亦為習知。

本發明之另一項具體實施例，係揭示上文所揭示之本發明化合物或醫藥組合物於治療疾病例如C型肝炎等之用途。此方法包括對患有此一或多種疾病且需要此種治療之病患，投予治療上有效量之本發明化合物或醫藥組合物。

於又另一項具體實施例中，本發明化合物可在人類中用於治療HCV，其係在單一療法模式中，或在組合療法(例如雙重組合、三重組合等)模式中，例如併用抗病毒及/或免疫調制劑。此種抗病毒及/或免疫調制劑之實例包括三唑核苷(得自Schering-Plough公司，Madison, New Jersey)與Levovirin™(得自ICN醫藥，Costa Mesa, California)、VP 50406™(得自Viropharma公司，Exton, Pennsylvania)、ISIS 14803™(得自ISIS醫藥，Carlsbad, California)、Heptazyme™(得自Ribozyme醫藥，Boulder, Colorado)、VX 497™(得自Vertex醫藥，Cambridge, Massachusetts)、Thymosin™(得自SciClone醫藥，San Mateo,

California)、Maxamine™(Maxim 醫藥, San Diego, California)、分枝酚酸莫非替(mycophenolate mofetil)(得自 Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey)、干擾素(例如干擾素-α、PEG-干擾素α共軛物)等。"PEG-干擾素α共軛物"係為以共價方式連接至PEG分子之干擾素α分子。說明性PEG-干擾素α共軛物包括干擾素α-2a (Roferon™，得自 Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey)，呈PEG化干擾素α-2a形式(例如以商標名Pegasys™銷售)，干擾素α-2b (Intron™，得自 Schering-Plough 公司)，呈PEG化干擾素α-2b形式(例如以商標名PEG-Intron™銷售)，干擾素α-2c (Berofor Alpha™，得自 Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)，或同感干擾素，如藉由天然生成干擾素α之同感順序測定所定義者(Infergen™，得自 Amgen, Thousand Oaks, California)。

【實施方式】

如前文陳述，本發明亦包括本發明化合物之互變異構物、旋轉異構物、對掌異構物及其他立體異構物。因此，正如熟諳此藝者所明瞭，一些本發明化合物可以適當異構形式存在。此種變型係意欲被涵蓋在本發明之範圍內。

本發明之另一項具體實施例係揭示一種製造本文中所揭示化合物之方法。此等化合物可藉由此項技藝中已知之數種技術製備。說明性程序係概述於下列反應圖式中。此等說明不應被解釋為限制本發明之範圍，該範圍係被定義於隨文所附之請求項中。替代之機制途徑與類似結構，將為熟諳此藝者所顯而易見。

應明瞭的是，雖然下述說明性合成圖式係描述少數代表

性本發明化合物之製備，但任何天然與非天然胺基酸類兩者之適當取代，將會造成所要化合物之形成，以此種取代為基礎。此種變型係意欲被涵蓋在本發明之範圍內。

對於下文所述之程序，係使用下列縮寫：

THF：四氫呋喃

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

EtOAc：醋酸乙酯

AcOH：醋酸

HOOBt：3-羥基-1,2,3-苯并三吖-4(3H)-酮

EDCI：1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

NMM：N-甲基嗎福啉

ADDP：1,1'-(偶氮二羰基)雙六氫吡啶

DEAD：偶氮二羧酸二乙酯

MeOH：甲醇

EtOH：乙醇

Et_2O：乙醚

DMSO：二甲亞碸

HOBt：N-羥基苯并三唑

PyBrOP：六氟磷酸溴-參-四氫吡咯基鏻

DCM：二氯甲烷

DCC：1,3-二環己基碳化二亞胺

TEMPO：2,2,6,6-四甲基-1-六氫吡啶基氧基

Phg：苯基甘胺酸

Chg：環己基甘胺酸

Bn：苄基

Bzl：苄基

Et：乙基

Ph：苯基

iBoc：異丁氧基羰基

iPr：異丙基

^{t}Bu或Bu^{t}：第三-丁基

Boc：第三-丁氧羰基

Cbz：苄氧羰基

Cp：環戊二烯基

Ts：對-甲苯磺醯基

Me：甲基

HATU：六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓

DMAP：4-N,N-二甲胺基吡啶

BOP：苯并三唑-1-基-氧基-參(二甲胺基)六氟磷酸鹽

PCC：氯鉻酸吡錠

KHMDS：六甲基二矽氮化鉀或鉀雙(三甲基矽烷基胺)

NaHMDS：六甲基二矽氮化鈉或鈉雙(三甲基矽烷基胺)

LiHMDS：六甲基二矽氮化鋰或鋰雙(t(甲基矽烷基胺)

10% Pd/C：10%鈀/碳(重量比)

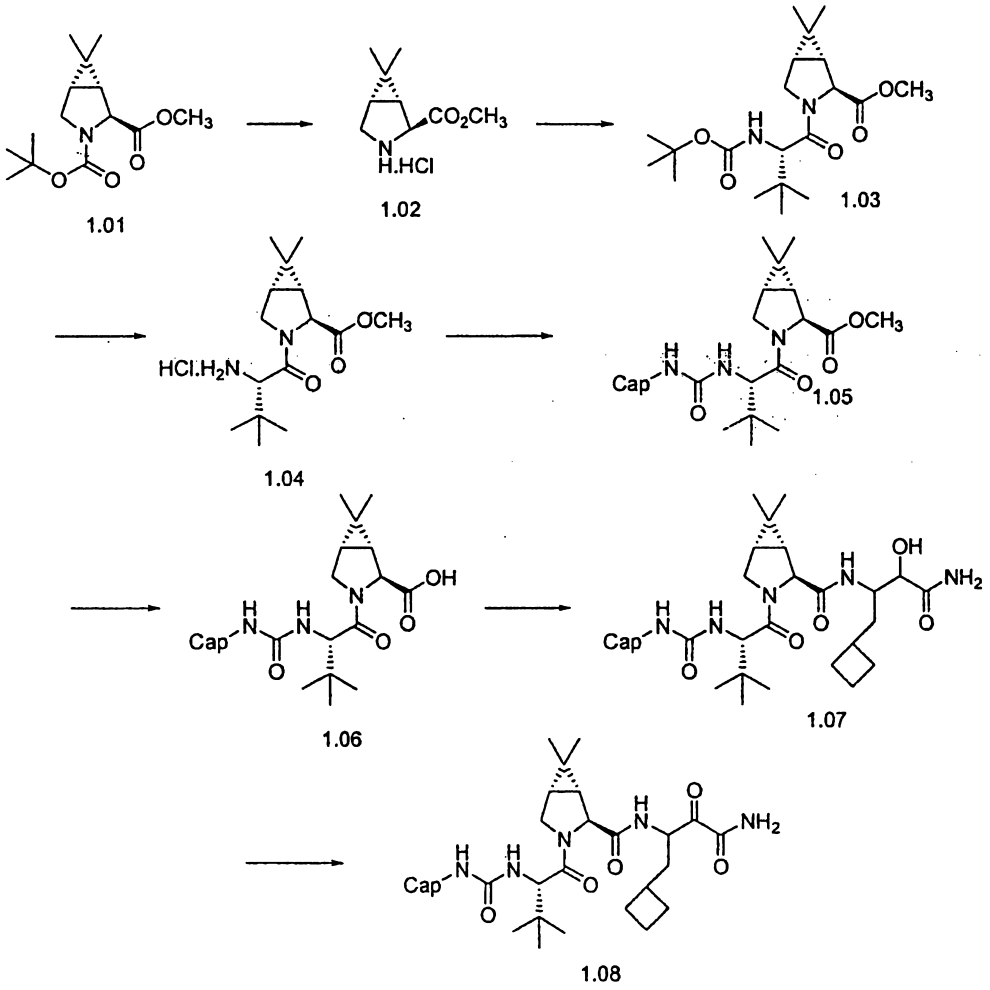
TG：硫基甘油

製備標的化合物之一般圖式

本發明化合物係使用下文所述之一般圖式(方法A-E)合成。

方法A

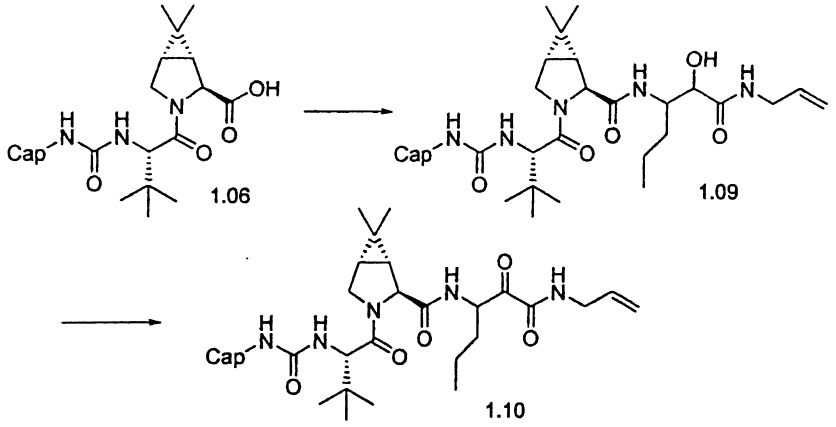
1.01之N-Boc官能基於酸性條件下之去除保護係提供其鹽酸鹽1.02，接著，使其在肽偶合操作法下，與N-Boc-第三-白胺酸偶合，而得1.03。於N-Boc去除保護後，係接著以適當異氰酸酯處理，獲得脲1.05。甲酯之水解作用係提供酸1.06。酸1.06與適當P_1-P'一級醯胺部份基團之肽偶合，係提供羥基醯胺1.07。氧化作用(Moffatt氧化作用或相關方法-參閱T. T. Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857)或Dess-Martin過碘烷-*J. Org. Chem.*, (1983) 48, 4155)造成標的化合物1.08。



方法B

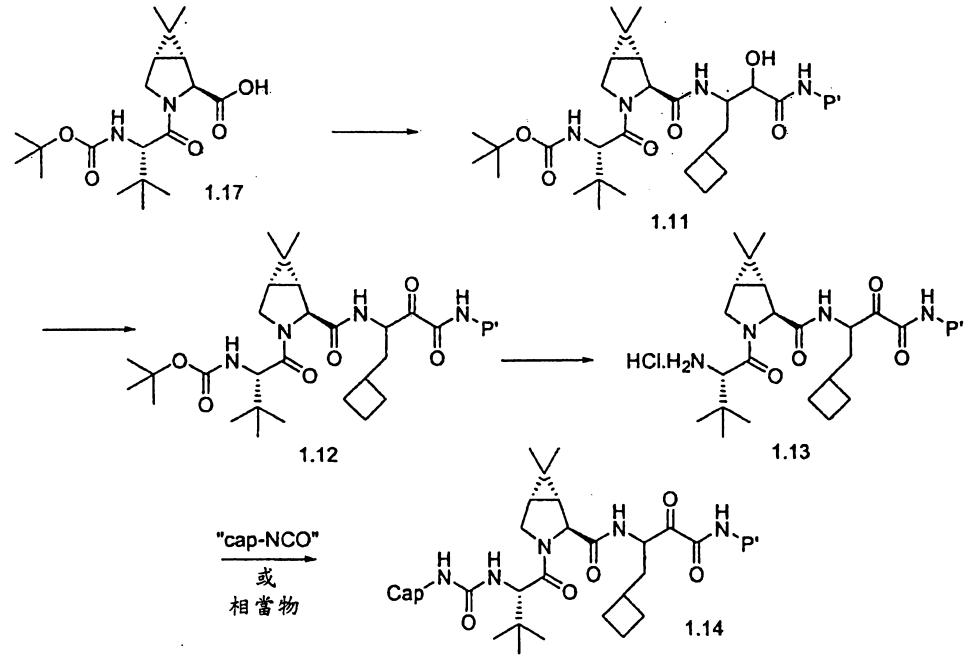
酸1.06與適當P_1-P'二級醯胺部份基團之肽偶合，係提供羥

基醯胺 1.09。氧化作用 (Moffatt 或 Dess-Martin) 造成標的化合物 1.10。



方法 C

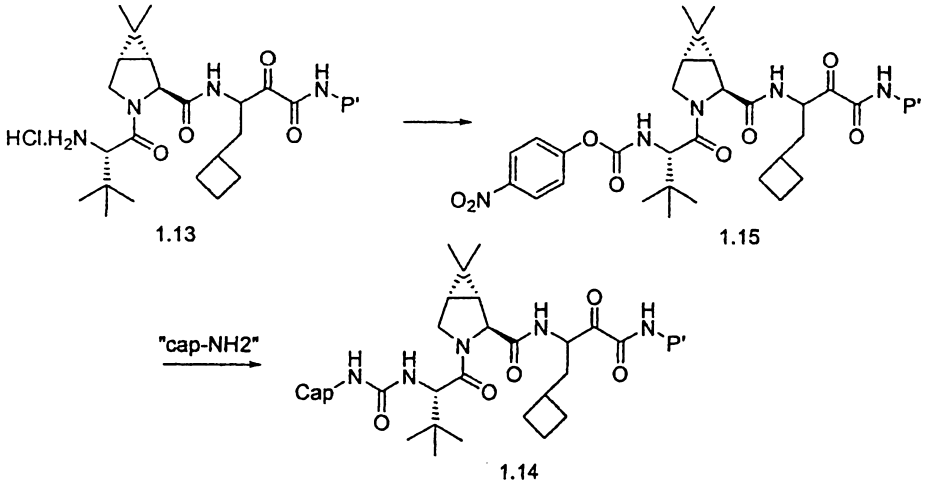
在另一種變型中，N-Boc-P2-P_3-酸 1.17 與適當 P_1-P' 醯胺部份基團之肽偶合，係提供羥基醯胺 1.11。氧化作用 (Moffatt 或 Dess-Martin 過碘烷) 會造成酮醯胺 1.12。N-Boc 官能基之去除保護係獲得其鹽酸鹽 1.13。以適當異氰酸酯 (或異氰酸酯相當物) 處理，造成標的化合物 1.14。



方法 D

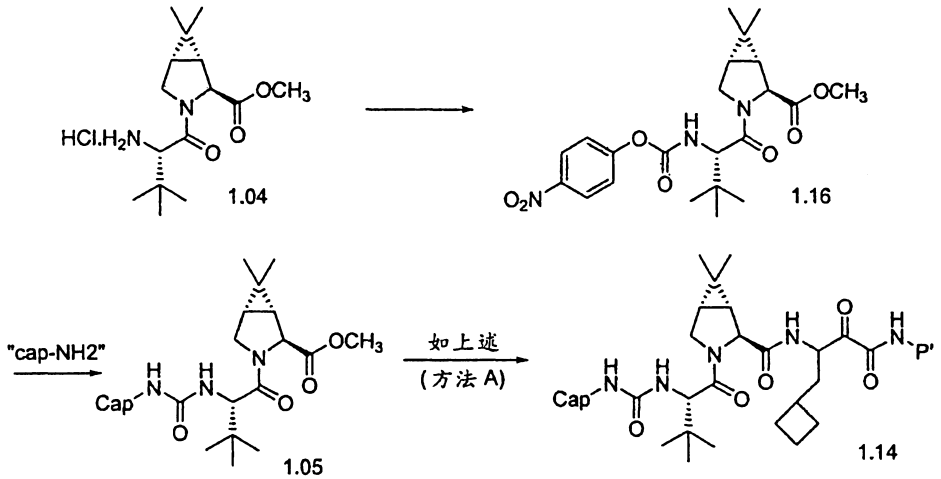
在又另一種變型中，係經由與氯甲酸 4-硝基苯酯反應，

使該鹽酸鹽1.13轉化成胺基甲酸4-硝基苯酯1.15。以所選擇胺(或胺鹽酸鹽)之後續處理，提供標的化合物1.14。



方法E

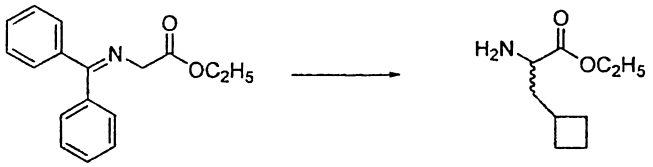
在又另一種變型中，係如上述使二肽鹽酸鹽1.03轉化成胺基甲酸4-硝基苯酯。以所選擇之胺(或胺鹽酸鹽)處理，提供脲衍生物1.05。水解作用及按方法A/B中所述進一步精巧地完成，係提供標的化合物1.14。



P1-P'部份基團之製備

中間物10.11與10.12之製備

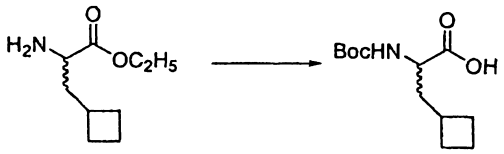
步驟1



10.01　　10.02

於N_2下，使酮亞胺**10.01**(50克，187.1毫莫耳)在無水THF(400毫升)中之經攪拌溶液冷卻至-78℃，並以K-^{t}BuO(220毫升，1.15當量)在THF中之1M溶液處理。使反應混合物溫熱至0℃，並攪拌1小時，且以溴基甲基環丁烷(28毫升，249毫莫耳)處理。將反應混合物於室溫下攪拌48小時，並在真空中濃縮。使殘留物溶於Et_2O(300毫升)中，並以HCl水溶液(2M，300毫升)處理。將所形成之溶液於室溫下攪拌5小時，並以Et_2O(1升)萃取。以NaOH(50%水溶液)使水層呈鹼性至pH~12-14，並以CH_2Cl_2(3x300毫升)萃取。使合併之有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及濃縮，而得純胺(**10.02**，18克)，為無色油。

步驟2

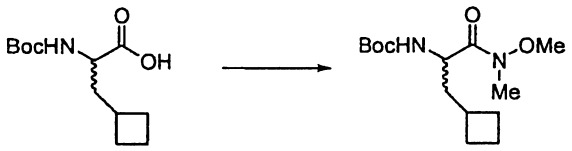


10.02　　10.03

於0℃下，將胺**10.02**(18克，105.2毫莫耳)在CH_2Cl_2(350毫升)中之溶液以二碳酸二-第三-丁酯(23克，105.4毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌12小時。於反應完成後(TLC)，使反應混合物在真空中濃縮，並使殘留物溶於THF/H_2O(200毫升，1.1)中，且以LiOH•H_2O(6.5克，158.5毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌3小時。使反應混合物濃縮，並以Et_2O萃取鹼性水層。

以濃HCl使水層酸化至pH~1-2，並以CH_2Cl_2萃取。使合併之有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，而產生**10.03**，為無色黏稠油，將其用於下一步驟，未進行任何進一步純化。

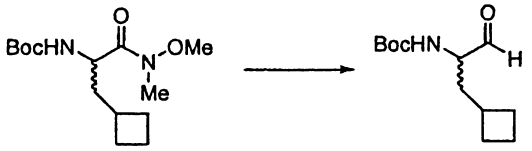
步驟3



10.03 **10.04**

將酸**10.03**(15.0克，62毫莫耳)在CH_2Cl_2(250毫升)中之溶液，以BOP試劑(41.1克，93毫莫耳)、N-甲基嗎福啉(27毫升)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(9.07克，93毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌過夜。以1 N HCl水溶液(250毫升)稀釋反應混合物，並分離液層，且以CH_2Cl_2(3x300毫升)萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，並在真空中濃縮，及藉層析純化(SiO_2，EtOAc/己烷2：3)，而產生醯胺**10.04**(15.0克)，為無色固體。

步驟4

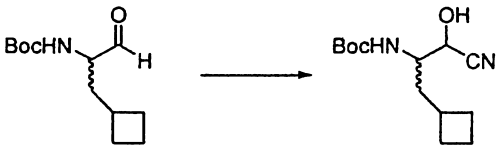


10.04 **10.05**

於0℃下，將醯胺**10.04**(15克，52.1毫莫耳)在無水THF(200毫升)中之溶液，以$LiAlH_4$溶液(1M，93毫升，93毫莫耳)逐滴處理。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，並在0℃下，以$KHSO_4$溶液(10%水溶液)小心地使反應淬滅，及攪拌0.5小

時。將反應混合物以HCl水溶液(1M，150毫升)稀釋，並以CH_2Cl_2(3x200毫升)萃取。將合併之有機層以HCl水溶液(1 M)、飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，並脫水乾燥($MgSO_4$)。過濾混合物，並在真空中濃縮，而產生**10.05**，為黏稠無色油(14克)。

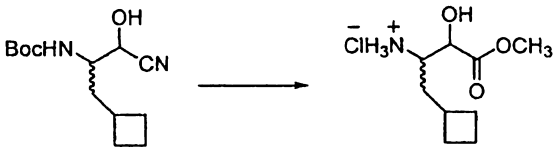
步驟5：



10.05 **10.06**

將醛**10.05**(14克，61.6毫莫耳)在CH_2Cl_2(50毫升)中之溶液，以Et_3N(10.73毫升，74.4毫莫耳)與2-氯化丙醇(10.86克，127.57毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌24小時。使反應混合物在真空中濃縮，並以HCl水溶液(1M，200毫升)稀釋，及萃取於CH_2Cl_2(3x200毫升)中。將合併之有機層以H_2O、鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，在真空中濃縮，及藉層析純化(SiO_2，EtOAc/己烷1：4)，而產生**10.06**(10.3克)，為無色液體。

步驟6

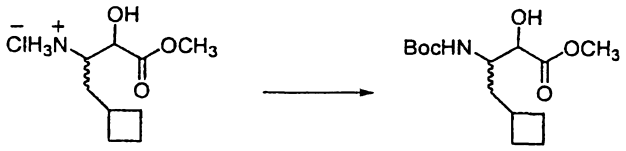


10.06 **10.07**

將經由使HCl氣體於0℃下起泡經過CH_3OH(700毫升)所製成而以HCl飽和之甲醇*，以氰醇**10.06**處理，並加熱至回流，歷經24小時。使反應物在真空中濃縮，而產生**10.07**，將其使用於下一步驟，無需純化。

*或者，亦可使用藉由添加AcCl至無水甲醇中所製成之6M HCl。

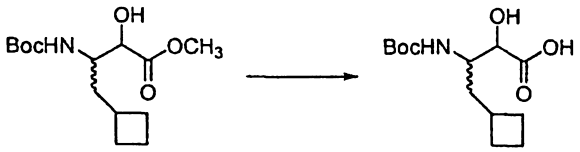
步驟7



10.07　　10.08

於-78℃下，將胺鹽酸鹽**10.07**在CH_2Cl_2(200毫升)中之溶液，以Et_3N(45.0毫升，315毫莫耳)與Boc_2O(45.7克，209毫莫耳)處理。然後，將反應混合物於室溫下攪拌過夜，並以HCl(2M，200毫升)稀釋，及萃取於CH_2Cl_2中。使合併之有機層脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，在真空中濃縮，及藉層析純化(EtOAc/己烷1：4)，而產生羥基酯**10.08**。

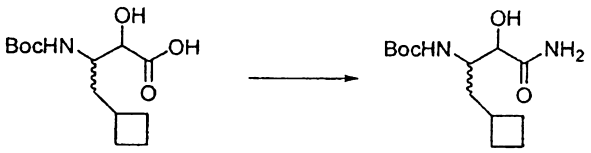
步驟8



10.08　　10.09

將甲酯**10.08**(3克，10.5毫莫耳)在THF/H_2O(1：1)中之溶液，以$LiOH \cdot H_2O$(645毫克，15.75毫莫耳)處理，並於室溫下攪拌2小時。以HCl水溶液(1M，15毫升)使反應混合物酸化，並在真空中濃縮。使殘留物於真空中乾燥，而得**10.09**，定量產率。

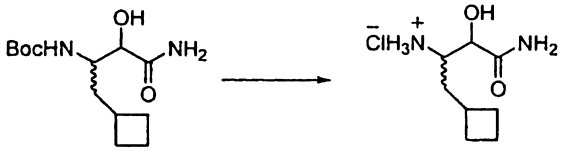
步驟9



10.09 10.10

將酸**10.09**(得自上文)在CH_2Cl_2(50毫升)與DMF(25毫升)中之溶液，以NH_4Cl(2.94克，55.5毫莫耳)、EDCl(3.15克，16.5毫莫耳)、HOOBt(2.69克，16.5毫莫耳)及NMM(4.4克，44毫莫耳)處理。將反應混合物於室溫下攪拌3天。於真空下移除溶劑，並將殘留物以HCl水溶液(250毫升)稀釋，且以CH_2Cl_2萃取。將合併之有機層以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，在真空中濃縮，獲得**10.10**，將其以本身使用於下列步驟。(或者，**10.10**亦可於0℃下，經由使**10.06**(4.5克，17.7毫莫耳)與H_2O_2水溶液(10毫升)、$LiOH \cdot H_2O$(820毫克，20.8毫莫耳)，在50毫升CH_3OH中反應0.5小時，而直接獲得)。

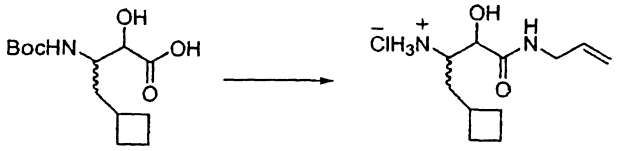
步驟10



10.10 10.11

使前一步驟中所獲得之**10.10**溶液溶於二氧陸圜中之4N HCl內，並在室溫下攪拌2小時。使反應混合物在真空中濃縮，獲得中間物**10.11**，為固體，使用之而無需進一步純化。

步驟11：

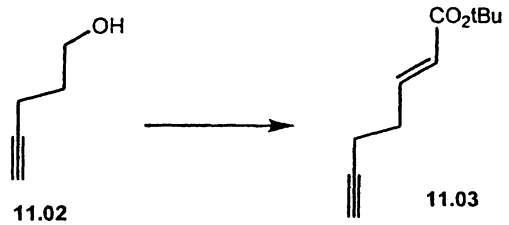


10.09　　10.12

所需要之中間物**10.12**係基本上使用上文步驟9、10中所述之程序，以適當試劑，得自化合物**10.09**。

中間物**11.01**之製備

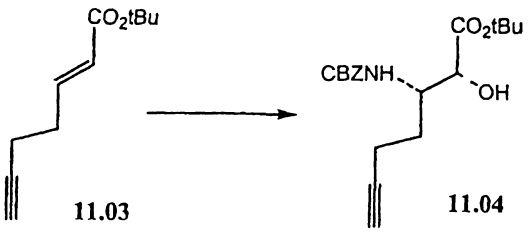
步驟1



11.02　　11.03

於4-戊炔-1-醇**11.02**溶液(4.15克；Aldrich)中，添加Dess-Martin過碘烷(30.25克；Aldrich)，並將所形成之混合物攪拌45分鐘，然後添加(第三-丁氧羰基亞甲基)三苯基磷烷(26.75克；Aldrich)。將所形成之暗反應物攪拌過夜，以EtOAc稀釋，以亞硫酸鈉水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，並脫水乾燥。於減壓下移除揮發性物質，並使殘留物藉矽膠管柱層析純化，使用己烷中之1% EtOAc作為溶離劑，而得所要之化合物**11.03**(3.92克)。亦獲得一些不純溶離份，但此時放在一旁。

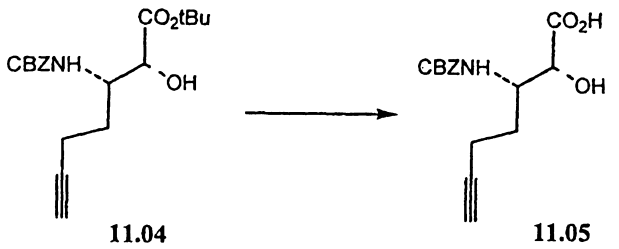
步驟2



11.03　　11.04

使用正-丙醇(20毫升；Aldrich))中之烯烴**11.03**(1.9克)、正-丙醇(40毫升)中之胺基甲酸苄酯(4.95克；Aldrich)、水(79毫升)中之NaOH(1.29克)、次氯酸第三-丁酯(3.7毫升)、正-丙醇(37.5毫升)中之$(DHQ)_2$PHAL(0.423克；Aldrich))及鐵酸鉀：脫水物(0.1544克；Aldrich)，以及*Angew. Chem. Int. Ed. Engl* (1998), 35, (23/24), 第2813-7頁中提出之程序，獲得粗產物，使其藉矽膠管柱層析純化，使用EtOAc：己烷(1：5)，而得所要之胺基醇**11.04**(1.37克，37%)，為白色固體。

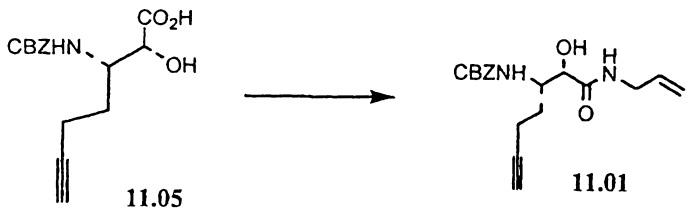
步驟3



11.04 **11.05**

於酯**11.04**(0.700克)中，添加二氧陸圜中之4M HCl(20毫升；Aldrich)，並使所形成之混合物在室溫下靜置過夜。於減壓下移除揮發性物質，獲得酸**11.05**(0.621克)，為白色固體。

步驟4



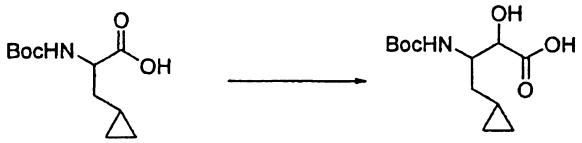
11.05 **11.01**

於室溫下，將BOP試劑(3.65克；Sigma)，接著是三乙胺(3.45毫升)，添加至羧酸**11.05**(2.00克)與烯丙基胺(0.616毫升)之二氯甲烷(20毫升)溶液中，並將所形成之混合物攪拌過夜。使反應混合物於EtOAc與10% HCl水溶液之間作分液處理。

分離有機相，以碳酸氫鈉飽和水溶液、水洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)。使粗製反應產物藉矽膠管柱層析純化，使用(EtOAc：己烷；70：30)作為溶離劑，提供所要之醯胺**11.01**(1.73克)，為黏稠黃色油。

中間物**12.03**與**12.04**之製備

步驟1



12.01 **12.02**

使用基本上關於中間物**10.11**步驟3-8所述之程序，使化合物**12.01**轉化成所需要之物質**12.02**。

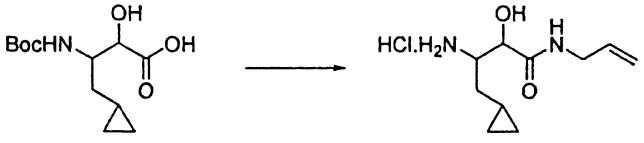
步驟2



12.02 **12.03**

使用基本上關於中間物**10.11**步驟9、10所述之程序，使化合物**12.02**轉化成所需要之中間物**12.03**。

步驟3



12.02 **12.04**

使用基本上關於中間物**10.12**步驟11所述之程序，使化合物**12.02**轉化成所需要之中間物**12.03**。

中間物**13.01**之製備

步驟1



13.02

13.03

於1-硝基丁烷**13.02**(16.5克，0.16莫耳)與乙醛酸在H_2O(28.1克，0.305莫耳)與MeOH(122毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃-5℃下，逐滴添加三乙胺(93毫升，0.667莫耳)，歷經2小時。使溶液溫熱至室溫，攪拌過夜，及濃縮至乾涸，而得油狀物。然後，使油溶於H_2O中，並以10% HCl酸化至pH=1，接著以EtOAc萃取。將合併之有機溶液以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，獲得產物**13.03**(28.1克，99%產率)。

步驟2

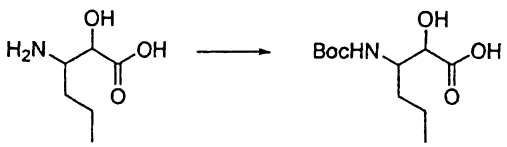


13.03

13.04

於化合物**13.03**(240克，1.35莫耳)在醋酸(1.25升)中之經攪拌溶液內，添加10% Pd/C(37克)。使所形成之溶液於59 psi下氫化3小時，然後在60 psi下過夜。接著蒸發醋酸，並與甲苯共沸3次，然後以MeOH及醚研製。接著過濾溶液，並與甲苯共沸兩次，而得**13.04**，為灰白色固體(131克，0.891莫耳，66%)。

步驟3

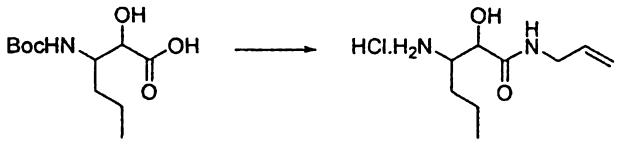


13.04

13.05

於胺基酸**13.04**(2.0克，13.6毫莫耳)在二氧陸圜(10毫升)與H_2O(5毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下，添加1N NaOH溶液(4.3毫升，14.0毫莫耳)。所形成之溶液攪拌10分鐘，接著添加二碳酸二-第三-丁酯(0.110克，14.0毫莫耳)，並於0℃下攪拌15分鐘。然後，使溶液溫熱至室溫，攪拌45分鐘，並在冷卻器中保持過夜，及濃縮至乾涸，獲得粗製物質。於此粗製物質在EtOAc(100毫升)與冰中之溶液內，添加$KHSO_4$(3.36克)與H_2O(32毫升)，並攪拌4-6分鐘。接著，將有機層分離，並以EtOAc將水層萃取兩次，且將合併之有機層以水、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，獲得產物**13.05**，為透明膠質(3.0克，89%產率)。

步驟4：

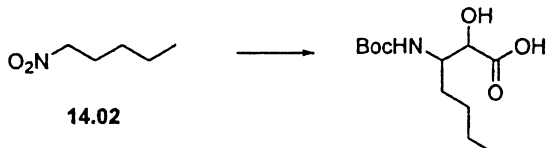


13.05 **13.01**

使用基本上關於中間物**10.12**步驟11所述之程序，使化合物**13.05**轉化成所需要之中間物**13.01**。

中間物**14.01**之製備

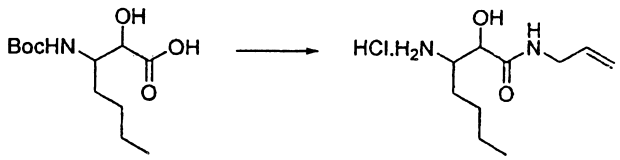
步驟1



14.02 **14.03**

使用基本上關於中間物**13.01**步驟1-3所述之程序，使化合物**14.02**轉化成所需要之物質**14.03**。

步驟2

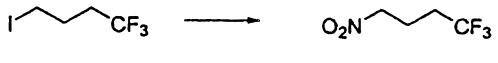


14.03 14.01

使用基本上關於中間物**10.12**步驟11所述之程序，使化合物**14.03**轉化成所需要之中間物**14.01**。

中間物**15.01**之製備

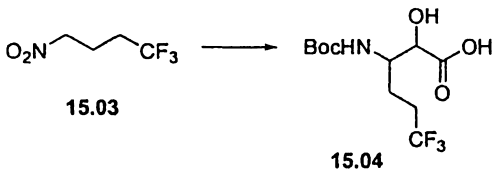
步驟1



15.02 15.03

於亞硝酸銀(9克，58.5毫莫耳)在乙醚(25毫升)中之懸浮液內，在0℃下，慢慢經過添液漏斗(約15分鐘)，添加4-碘基-1,1,1-三氟丁烷**15.02**(10克，42.0毫莫耳)在乙醚(25毫升)中之溶液。將所形成之混合物於0℃下激烈攪拌，並溫熱至室溫。50小時後，經過矽藻土墊濾出固體物質。使所形成之乙醚溶液在真空中濃縮，獲得**15.03**，為無色油，使用之而無需進一步純化。

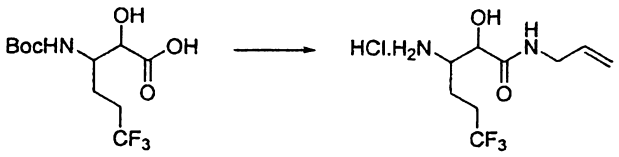
步驟2



15.03 15.04

使用基本上關於中間物**13.01**步驟1-3所述之程序，使化合物**15.03**轉化成所需要之物質**15.04**。

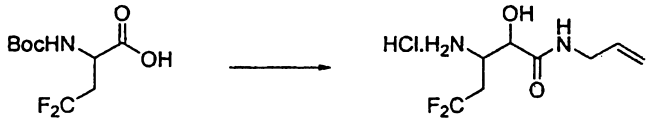
步驟3



15.04 15.01

使用基本上關於中間物**10.12**步驟11所述之程序，使化合物**15.04**轉化成所需要之中間物**15.01**。

中間物**16.01**之製備

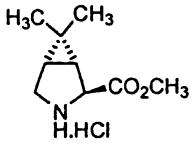


16.02 16.01

將酸**16.02** (Winkler, D.; Burger, K., *Synthesis*, **1996**, 1419)按上述處理(中間物**10.12**之製備)，獲得所期望之中間物**16.01**。

P2 / P3-P2 部份基團之製備

中間物**20.01**之製備



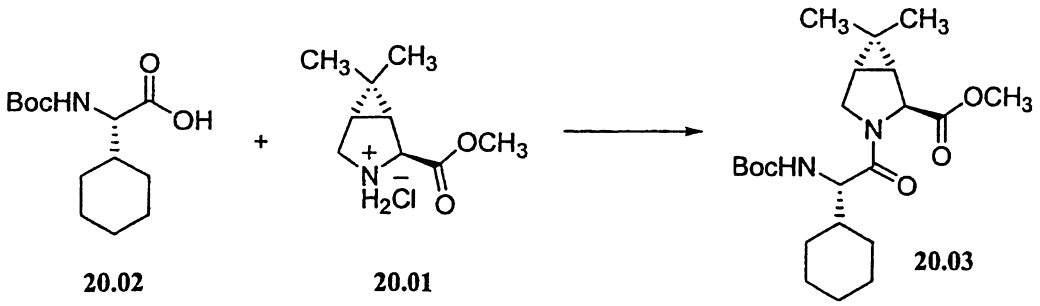
20.01

胺基酯**20.01**係按照R. Zhang與J.S. Madalengoitia之方法(*J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 330)製成，惟Boc基團係藉由Boc-保護之胺基酸與甲醇性HCl之反應而分裂。

(註：在所報告合成之變型中，係將銃亞烷基化合物以其相應之鏻亞烷基化合物置換)。

中間物**20.04**之製備

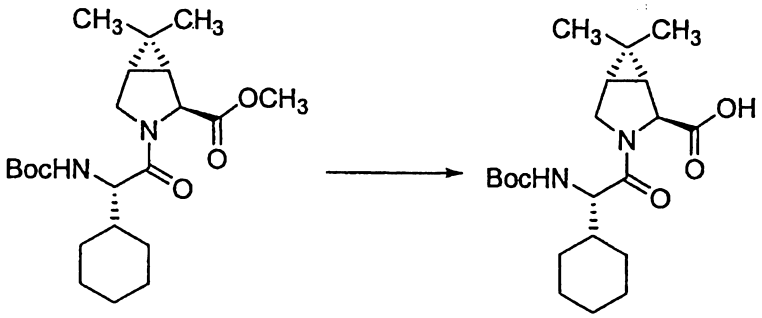
步驟1



20.02　　20.01　　20.03

將市售胺基酸 Boc-Chg-OH **20.02** (Senn 化學品，6.64 克，24.1 毫莫耳) 與胺鹽酸鹽 **20.01** (4.5 克，22 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中之溶液，於 0℃ 下，以 BOP 試劑處理，並在室溫下攪拌 15 小時。使反應混合物在真空中濃縮，然後，將其以 1M HCl 水溶液稀釋，並萃取於 EtOAc (3x200 毫升) 中。將合併之有機層以飽和 $NaHCO_3$ (200 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，並在真空中濃縮，及層析 (SiO_2，EtOAc/ 己烷 3：7)，獲得 **20.03** (6.0 克)，為無色固體。

步驟 2：

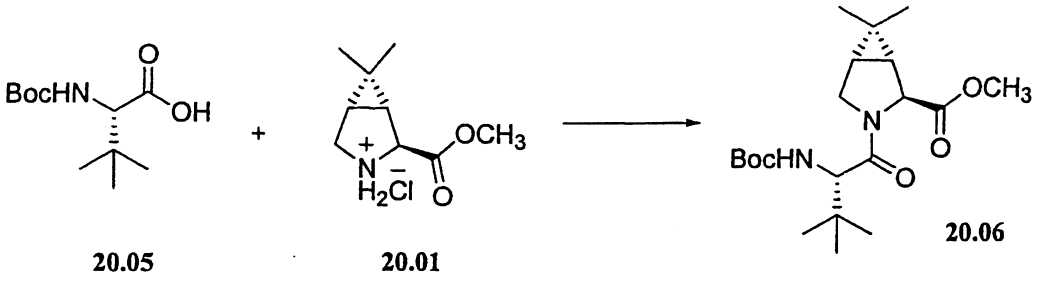


20.03　　20.04

將甲酯 **20.03** (4.0 克，9.79 毫莫耳) 在 THF/H_2O (1：1) 中之溶液，以 $LiOH \cdot H_2O$ (401 毫克，9.79 毫莫耳) 處理，並於室溫下攪拌 3 小時。以 HCl 水溶液使反應混合物酸化，並在真空中濃縮，獲得所需要之中間物，自由態酸 **20.04**。

中間物 **20.07** 之製備

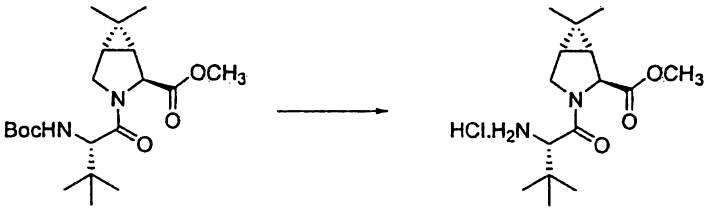
步驟 1



20.05　　20.01　　20.06

使 Boc-第三-Leu **20.05** (Fluka，5.0 克，21.6 毫莫耳) 在無水 CH_2Cl_2/DMF (50 毫升，1：1) 中之溶液冷卻至 0℃，並以胺鹽 **20.01** (5.3 克，25.7 毫莫耳)、NMM (6.5 克，64.8 毫莫耳) 及 BOP 試劑 (11.6 克，25.7 毫莫耳) 處理。將反應物於室溫下攪拌 24 小時，以 HCl 水溶液 (1M) 稀釋，並以 CH_2Cl_2 萃取。將合併之有機層以 HCl (水溶液，1M)、飽和 $NaHCO_3$、鹽水洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，並在真空中濃縮，及藉層析純化 (SiO_2，丙酮/己烷 1：5)，而產生 **20.06**，為無色固體。

步驟 2

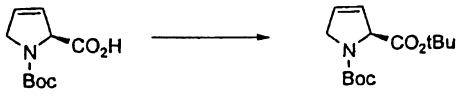


20.06　　20.07

使甲酯 **20.06** 溶液 (4.0 克，10.46 毫莫耳) 溶於二氧陸圜中之 4M HCl 內，並在室溫下攪拌 3 小時。使反應混合物在真空中濃縮，獲得胺鹽酸鹽 **20.07**，使用之而無需純化。

中間物 **21.01** 之製備：

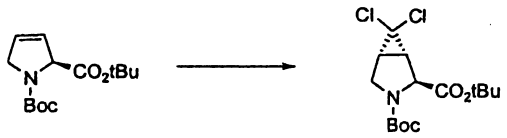
步驟 1：



21.02 21.03

於N-Boc-3,4-脫氫脯胺酸**21.02**(5.0克，23.5毫莫耳)、二碳酸二-第三-丁酯(7.5克，34.4毫莫耳)及4-N,N-二甲胺基吡啶(0.40克，3.33毫莫耳)在乙腈(100毫升)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加三乙胺(5.0毫升，35.6毫莫耳)。將所形成之溶液於此溫度下攪拌18小時，然後在真空中濃縮。使深褐色殘留物藉急驟式管柱層析純化，以10-25% EtOAc/己烷溶離，獲得產物**21.03**，為淡黃色油(5.29克，84%)。

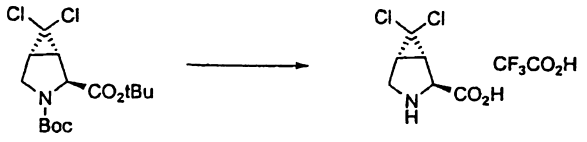
步驟2：



21.03 21.04

於脫氫脯胺酸衍生物**21.03**(10.1克，37.4毫莫耳)、苄基三乙基氯化銨(1.60克，7.02毫莫耳)在氯仿(120毫升)中之經攪拌溶液內，在室溫下，添加50%氫氧化鈉水溶液(120克)。於此溫度下激烈攪拌24小時後，以CH_2Cl_2(200毫升)與乙醚(600毫升)稀釋暗色混合物。分離液層後，將水溶液以CH_2Cl_2/Et_2O(1：2，3x600毫升)萃取。使有機溶液脫水乾燥($MgSO_4$)，並濃縮。使殘留物藉急驟式管柱層析純化，使用5-20% EtOAc/己烷，而得9.34克(71%)**21.04**，為灰白色固體。

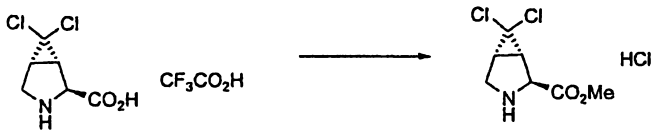
步驟3：



21.04 21.05

將 **21.04** (9.34 克，26.5 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (25 毫升) 與 CF_3CO_2H (50 毫升) 中之溶液，於室溫下攪拌 4.5 小時，然後在真空中濃縮，獲得褐色殘留物 **21.05**，將其使用於步驟 4，無需進一步純化。

步驟 4

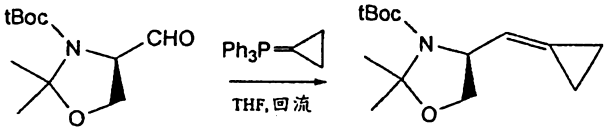


21.05 21.01

將濃鹽酸 (4.5 毫升) 添加至得自步驟 3 之殘留物 **21.05** 在甲醇 (70 毫升) 中之溶液內，並使所形成之混合物在油浴中溫熱至 65℃。18 小時後，於真空中濃縮混合物，而得褐色油 **21.01**，進一步使用之而無需純化。

中間物 **22.01** 之製備

步驟 1

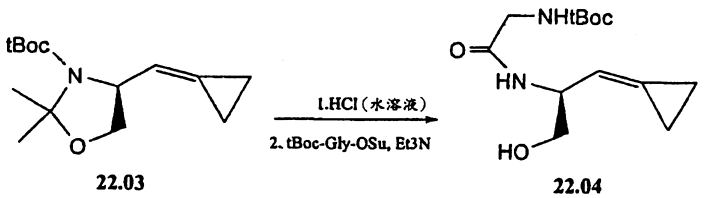


22.02 22.03

將鉀雙 (三甲基矽烷基) 胺 (158 毫升，甲苯中之 0.5M 溶液；79 毫莫耳) 添加至溴化環丙基三苯基鏻 (33.12 克；86.4 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (130 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，並將所形成之橘色混合物於氮大氣及室溫下攪拌 1 小時期間，然後添加 THF (8 毫升) 中之醛 **22.02** (9.68 克；42.2 毫莫耳)。接著，

使反應物於氮大氣下回流2小時期間。於冷卻後，添加甲醇、乙醚及Rochelles鹽。分離有機相，以鹽水洗滌，脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使粗製反應產物藉矽膠管柱層析純化，使用EtOAc-己烷(1：99)至EtOAc-己烷(5：95)，提供烯烴**22.03**(8.47克)，為黃色油。

步驟2



22.03 **22.04**

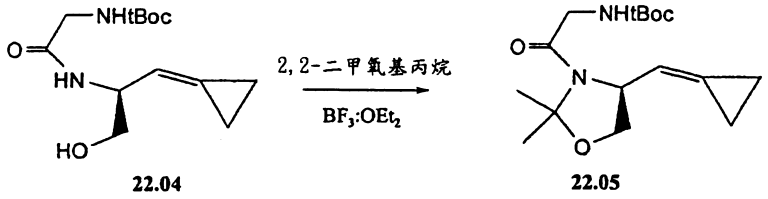
1M HCl在MeOH/MeOAc中之溶液係以下述方式製成，將14.2毫升氯化乙醯逐滴添加至冷甲醇中，並於室溫下，將所形成之溶液稀釋至200毫升。

使胺基甲酸酯**22.03**(9.49克；37.5毫莫耳)溶於甲醇(12毫升)中，並添加至MeOH/MeOAc中之1M HCl(150毫升)內，同時在冰浴中冷卻。使所形成之混合物於此溫度下保持1小時，然後移除冰浴，並於室溫下持續攪拌過夜。於減壓下移除揮發性物質，而產生黃色油，將其使用於下一步驟，無需純化。

使黃色油溶於THF(30毫升)與MeOH(20毫升)之混合物中，並以三乙胺(15毫升；108毫莫耳)處理，直到溶液pH值=9-10為止。放置在冰浴之後，以N-Boc-Gly-OSu(11.22克；41毫莫耳)處理混合物。抽離冰浴，並反應物於室溫下攪拌1小時。於減壓下移除揮發性物質，並使殘留物藉矽膠管柱層析純化，使用二氯甲烷中之甲醇(1-3%)，提供所要之醯胺

22.04 (9.09 克)。

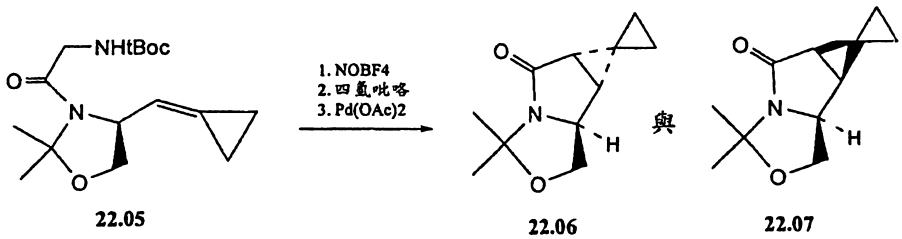
步驟 3



22.04 **22.05**

使醇 **22.04** (9.09 克；33.6 毫莫耳)溶於丙酮(118.5 毫升)中，並以 2,2-二甲氧基丙烷(37.4 毫升；304 毫莫耳)與 BF_3：Et_2O (0.32 毫升；2.6 毫莫耳)處理，且將所形成之混合物於室溫下攪拌 5.5 小時期間。將反應溶液以數滴三乙胺處理，並於減壓下移除揮發性物質。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，使用己烷中之 5-25% EtOAc，提供 N,O-縮醛 **22.05** (8.85 克)。

步驟 4



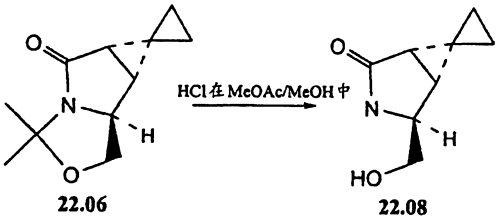
22.05 **22.06** **22.07**

使胺基甲酸酯 **22.05** (8.81 克；28.4 毫莫耳)溶於乙腈(45 毫升)中，並使溶液在氮大氣下冷卻至 -40℃。添加吡啶(6.9 毫升；85.3 毫莫耳)，接著是四氟硼酸亞銷(6.63 克；56.8 毫莫耳)，並使所形成之反應混合物保持低於 0℃，直到 TLC 顯示無起始物質殘留為止(約 2.25 小時)。添加四氫吡咯(20 毫升；240 毫莫耳)，並抽離冷卻浴，且於室溫下持續攪拌 1 小時，然後在減壓下移除揮發性物質。使殘留物快速地通過矽膠墊，提供黃色油。

使黃色油溶於無水苯(220 毫升)中，並添加醋酸鈀(0.317

克；1.41毫莫耳)，然後，在氮大氣下，將所形成之混合物加熱至回流，歷經1.5小時期間。於冷卻後，在減壓下移除揮發性物質，並使暗殘留物藉矽膠管柱層析純化，使用EtOAc-己烷(1：4)，提供i)反式四氫吡咯酮**22.06**(1.94克)，接著是ii)順式四氫吡咯酮**22.07**(1.97克)。

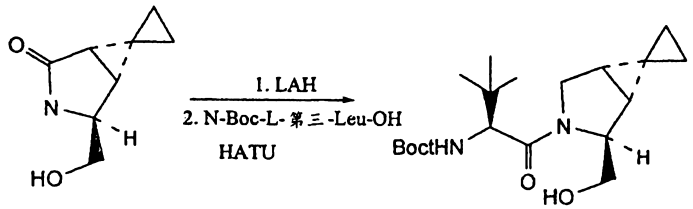
步驟5



22.06 **22.08**

將剛製成之MeOAc/MeOH中之1M HCl(10毫升；如上述)添加至N,O-縮醛**22.06**中，並於室溫下攪拌1小時。於減壓下移除溶劑，並使殘留物藉矽膠管柱層析純化，使用二氯甲烷中之0-4% MeOH作為溶離劑，提供所要之醇**22.08**(1.42克)，黃色油。

步驟6



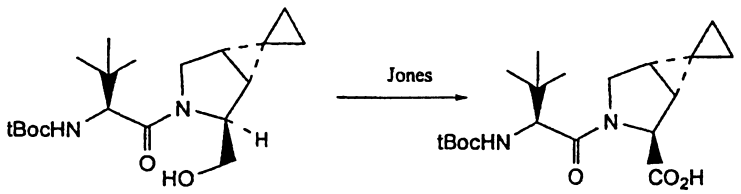
22.08 **22.09**

於內醯胺**22.08**(1.29克；8.44毫莫耳)在無水四氫呋喃(55毫升)中之溶液內，添加氫化鋰鋁(2.40克；63.2毫莫耳)，並使所形成之混合物回流8小時。於冷卻後，添加水，接著是15% NaOH水溶液，並經過矽藻土過濾所形成之混合物，且以THF與MeOH充分洗滌固體。在減壓下移除溶劑，並使殘

留物再溶解於二氯甲烷中，脫水乾燥，及在減壓下濃縮，提供四氫吡咯，使用之而無需純化。

於-60℃及氮大氣下，將Hunig氏鹼(4.5毫升；25.8毫莫耳)添加至N-Boc-L-第三-Leu-OH(1.76克；7.6毫莫耳)、粗製四氫吡咯及HATU(2.89克；7.6毫莫耳)在無水二氯甲烷(50毫升)中之混合物內。使所形成之反應物慢慢回復至室溫過夜。添加EtOAc，並將黃色溶液以稀HCl水溶液、碳酸氫鈉飽和水溶液、水、鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥，並於減壓下濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，使用EtOAc：己烷(1：3)，而得所要之醯胺**22.09**(2.00克)。

步驟7

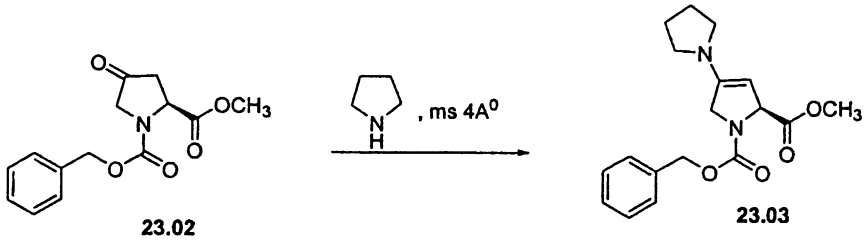


22.09 **22.01**

使醇**22.09**(2.00克；5.67毫莫耳)溶於丙酮(116毫升)中，並在冰浴中冷卻10分鐘。然後，將此溶液添加至已冷卻之Jones試劑(14.2毫升；約2毫莫耳/毫升)中，並將所形成之混合物於5℃下攪拌0.5小時，且移除冰浴。將反應物於室溫下再攪拌2小時，接著添加至EtOAc(100毫升)中之硫酸鈉(28.54克)、矽藻土(15克)內。1分鐘後添加異丙醇(15毫升)，然後再攪拌10分鐘，並過濾。使濾液在減壓下濃縮，提供褐色油，使其溶於EtOAc中。將此溶液以水、3%檸檬酸水溶液、鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，提供所要之羧酸**22.01**(1.64克)，為白色固體。

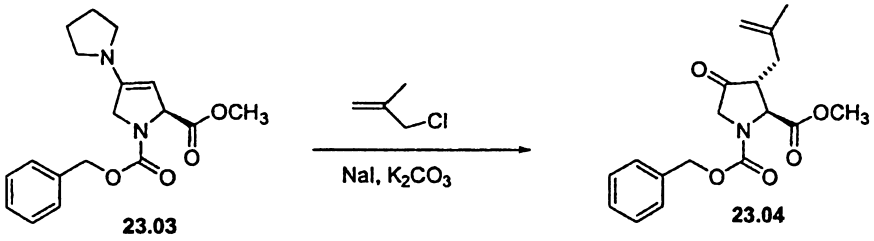
中間物 **23.01** 之製備

步驟 1：



於酯 **23.02** (6.0 克) 與分子篩 (5.2 克) 在無水二氯甲烷 (35 毫升) 中之混合物內，添加四氫吡咯 (5.7 毫升，66.36 毫莫耳)。將所形成之褐色漿液於室溫及 N_2 下攪拌 24 小時，過濾，並以無水 CH_3CN 洗滌。濃縮合併之濾液，而產生所要之產物 **23.03**。

步驟 2：



於得自前一步驟之產物 **23.03** 在 CH_3CN (35 毫升) 中之溶液內，添加無水 K_2CO_3、氯化甲基烯丙烷 (2.77 克，30.5 毫莫耳)、NaI (1.07 克，6.7 毫莫耳)。將所形成之漿液於環境溫度及 N_2 下攪拌 24 小時。添加 50 毫升冰冷水，接著是 2N $KHSO_4$ 溶液，直到 pH 值 1 為止。添加 EtOAc (100 毫升)，並將混合物攪拌 0.75 小時。收集合併之有機層，並以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及蒸發，而產生所要之產物 **23.04**。

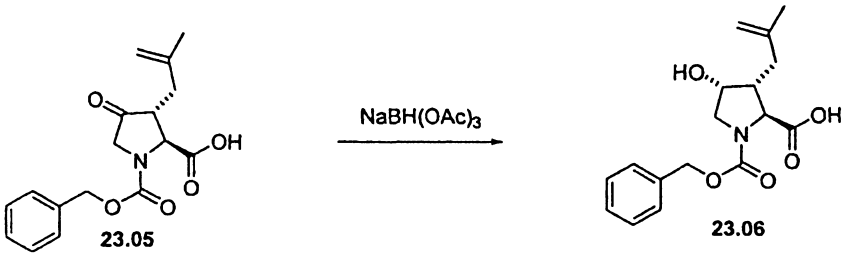
步驟 3：



23.04　　23.05

使得自前一步驟之產物**23.04**(2.7克，8.16毫莫耳)溶於二氧陸圜(20毫升)中，並以剛製成之1N LiOH(9毫升)處理。將反應混合物於環境溫度及N_2下攪拌20小時。使反應混合物溶於EtOAc中，並以H_2O洗滌。使合併之水相冷卻至0℃，並使用1N HCl酸化至pH 1.65。以EtOAc(2 x 100毫升)萃取混濁混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及濃縮，而得所要之酸**23.05**(3.40克)。

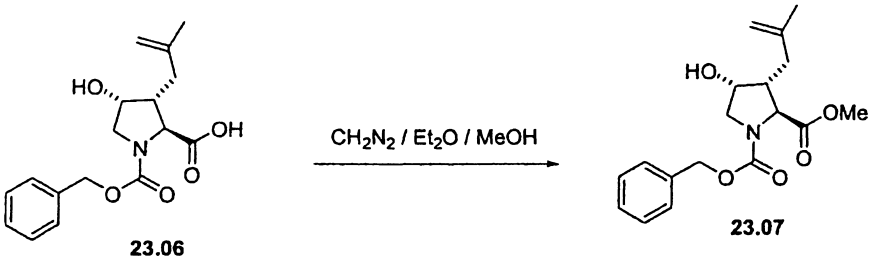
步驟4：



23.05　　23.06

於$NaBH(OAc)_3$(3.93克，18.5毫莫耳)在CH_2Cl_2(55毫升)中之懸浮液內，添加得自前一步驟之產物**23.05**在無水CH_2Cl_2(20毫升)與醋酸(2毫升)中之溶液。將漿液於環境溫度下攪拌20小時。將冰冷水(100毫升)添加至漿液中，並攪拌1/2小時。將有機層分離，過濾，脫水乾燥，並蒸發，而產生所要之產物**23.06**。

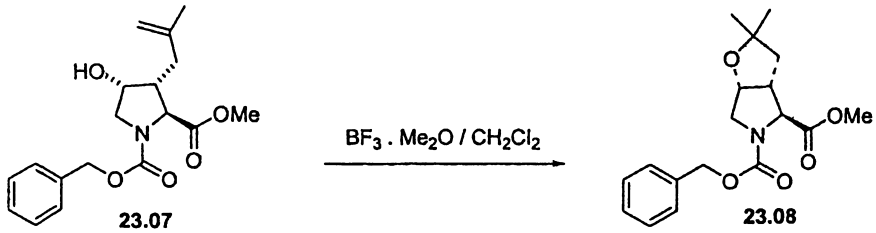
步驟5：



23.06　　23.07

將得自前一步驟之產物**23.06**(1.9克)在MeOH(40毫升)中之溶液，以過量CH_2N_2/Et_2O溶液處理，並攪拌過夜。使反應混合物濃縮至乾涸，而產生粗製殘留物。使殘留物於矽膠上層析，以EtOAc/己烷梯度液溶離，而得1.07克所要之純產物**23.07**。

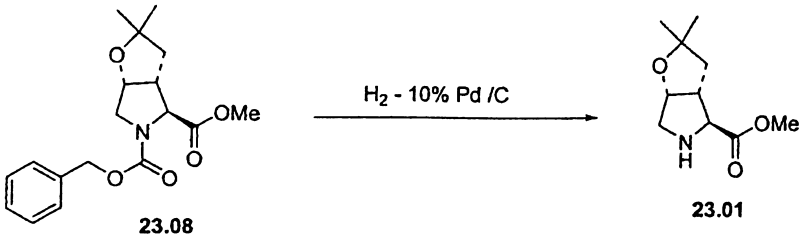
步驟6：



23.07　　23.08

將得自前一步驟之產物**23.07**(1.36克)在無水CH_2Cl_2(40毫升)中之溶液以$BF_3.Me_2O$(0.7毫升)處理。將反應混合物於環境溫度下攪拌20小時，並以飽和$NaHCO_3$(30毫升)使反應淬滅，且攪拌1/2小時。分離有機層，並將合併之有機層以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，濃縮，而得粗製殘留物。使殘留物於矽膠上層析，以EtOAc/己烷梯度液溶離，而得0.88克所要之化合物**23.08**。

步驟7：



23.08　　23.01

於得自前一步驟之產物**23.08**(0.92克)在MeOH(30毫升)中之溶液內，在室溫下，添加10% Pd/C(0.16克)，並於環境溫度及1大氣壓力下氫化。將反應混合物攪拌4小時，並濃縮至乾涸，而產生所要之化合物**23.01**。

P3部份基團之製備

中間物**50.01**之製備

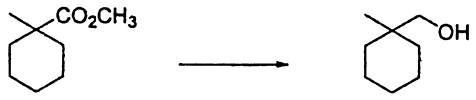
步驟1



50.02　　50.03

於**50.02**(15克)在MeOH(150毫升)中之溶液內，添加濃HCl(3-4毫升)，並使混合物回流16小時。使反應混合物冷卻至室溫，並濃縮。使殘留物溶於乙醚(250毫升)中，並以冷飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮，獲得甲酯**50.03**(12.98克)，進行之而無需進一步純化。

步驟2

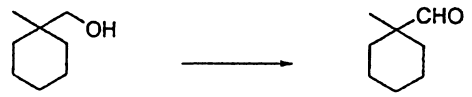


50.03　　50.04

使得自上文之甲酯**50.03**溶於二氯甲烷(100毫升)中，並在氮大氣下冷卻至-78℃。逐滴添加DIBAL(二氯甲烷中之1.0 M

溶液，200毫升)，歷經2小時期間。使反應混合物溫熱至室溫，歷經16小時。使反應混合物冷卻至0℃，並逐滴添加MeOH(5-8毫升)。慢慢添加10%酒石酸鈉鉀溶液(200毫升)，並攪拌。以二氯甲烷(100毫升)稀釋，並分離有機層(伴隨著一些白色沉澱物)。將有機層以1N HCl(250毫升)、鹽水(200毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，提供醇**50.04**(11.00克)，為透明油。

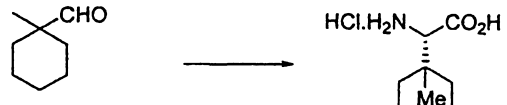
步驟3



50.04 **50.05**

使得自上文之醇**50.04**溶於二氯甲烷(400毫升)中，並在氮大氣下冷卻至0℃。分次添加PCC(22.2克)，並使反應混合物慢慢溫熱至室溫，歷經16小時。將反應混合物以乙醚(500毫升)稀釋，並經過矽藻土墊過濾。濃縮濾液，並使殘留物溶於乙醚(500毫升)中。使其通過矽膠墊，並濃縮濾液，提供醛**50.05**，進行之而無需進一步純化。

步驟4

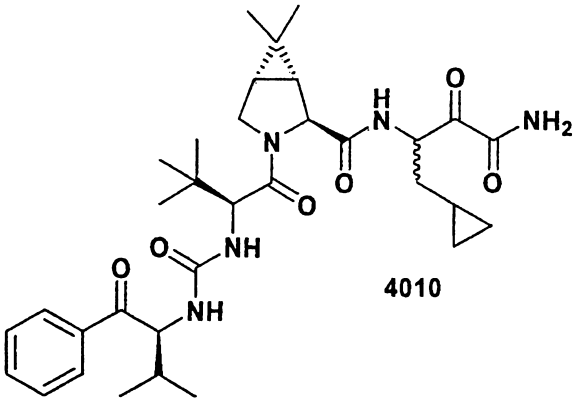


50.05 **50.01**

基本上使用Chakraborty等人之方法(Tetrahedron, **1995**, 51(33), 9179-90)，使得自上文之醛**50.05**轉化成所要之物質**50.01**。

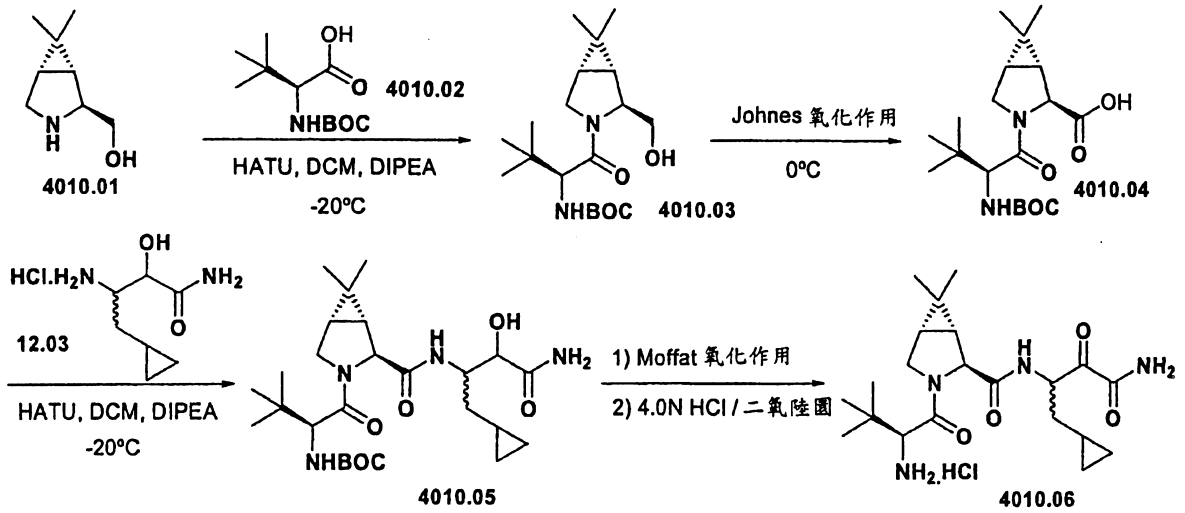
得自表1之特殊實例之製備

實例I：式4010化合物之製備

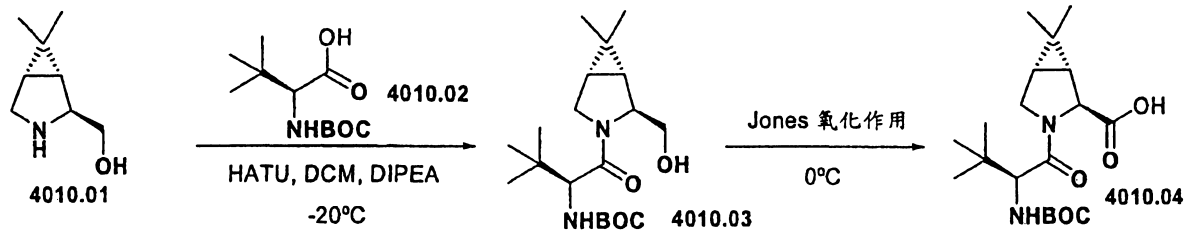


4010

部份I：中間物4010.06之製備



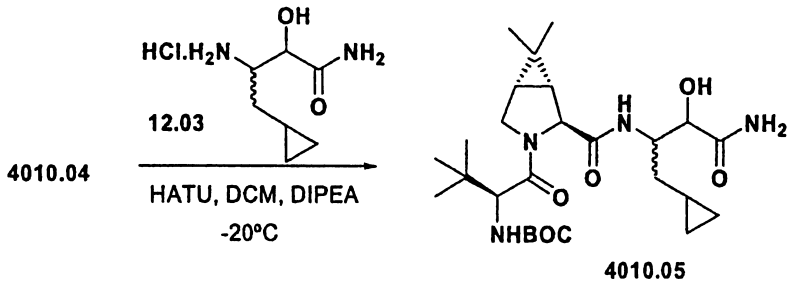
步驟1：



於按照R. Zhang與J.S. Madalengoitia方法(*J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 330)製成之胺**4010.01**(10克，72毫莫耳)在DCM(200毫升)中之-20℃溶液內，添加HATU(1.05當量，28.8克)、Boc-L-第三白胺酸(Aldrich化學公司, Milwaukee, Wisconsin, 1.1當量，79.2毫莫耳，18.3克)及DIPEA(0.2莫耳，40毫升)。將反應物攪拌24小時，然後以EtOAc稀釋，並以$NaHCO_3$洗滌。將有機層以檸

檸酸，接著以鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物**4010.03**(72毫莫耳)溶於丙酮(1.2升)中，在0℃下。然後，添加5當量Jones試劑(138毫升，360毫莫耳，經由使91克三氧化鉻溶於70毫升濃H_2SO_4中，並稀釋至300毫升而製成)。45分鐘後，藉TLC未偵測出起始物質。添加異丙醇(40毫升)與500毫升EtOAc。經過矽藻土墊濾出綠色溶液，並使濾液濃縮至乾涸。將殘留物以10%碳酸鈉稀釋，並以Et_2O萃取。接著，以HCl 3.0N使水層酸化至pH=2，並以EtOAc萃取(3次，200毫升)。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而產生21.55克中間物**4010.04**。

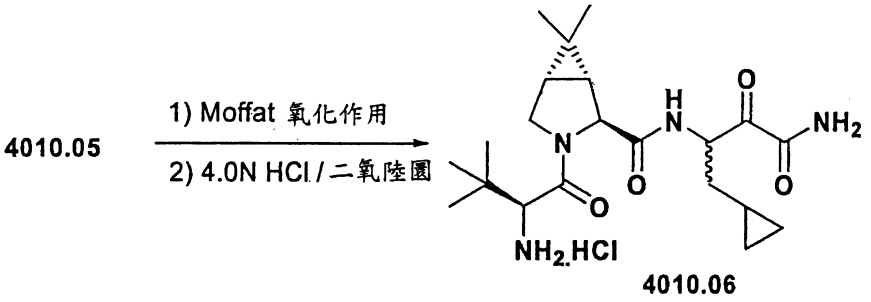
步驟2：



於**4010.04**(10.4g，28毫莫耳)在DCM(300毫升)中之-20℃溶液內，添加HATU(1.05當量，29.4毫莫耳，11.2克)、胺鹽**12.03**(1.0當量，28毫莫耳，5.48克，按中間物之製備、P1-P'部份基團之製備中所述製成)。10分鐘後，於-20℃下添加DIPEA(3.6當量，100毫莫耳，17.4毫升)。將反應物在此溫度下攪拌16小時。16小時後，將反應物以EtOAc稀釋，並以$NaHCO_3$、檸檬酸(10% w/w)及鹽水連續洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾

燥，過濾，及在真空下濃縮，而產生：14克中間物**4010.05**。

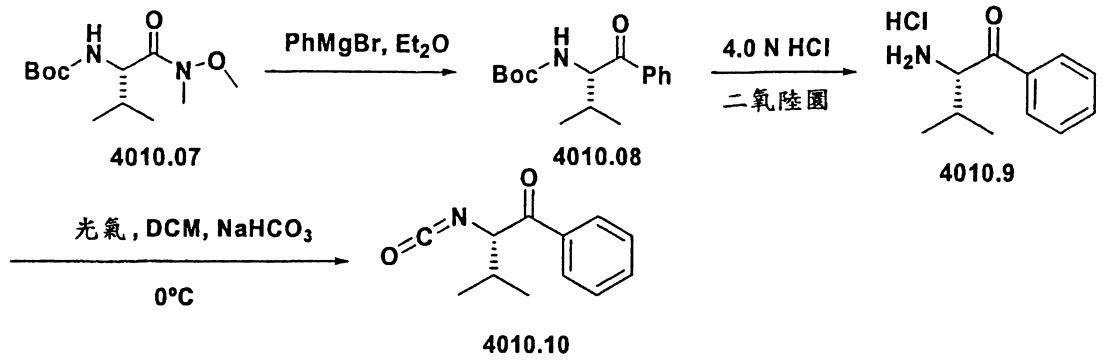
步驟3：



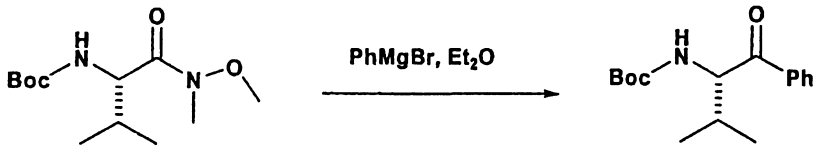
4010.06

於室溫下，將Et_3N(3當量，5.2毫莫耳，0.72毫升)添加至粗製**4010.05**(1.06克，1.73毫莫耳，理論值)與EDCI(4當量，6.92毫莫耳，1.33克)在EtOAc(12毫升)中之混合物內。於添加後，慢慢添加DMSO(4.5毫升)。接著添加甲烷磺酸(3.6當量，6.22毫莫耳，0.4毫升)，伴隨著溫度在20與30℃之間。將反應物攪拌1小時。1小時後，TLC顯示反應完成。於0℃下，添加EtOAc(12毫升)與冰水(2毫升)之經冷卻混合物。2分鐘後，使兩相混合物沉澱，並分離液層。將上層有機層以H_2O及鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉HPFC, 25+M, 己烷中之15%至60% (EtOAc)純化。純化提供(0.6克)酮醯胺。於酮醯胺(0.6克)之室溫溶液中，添加25毫升二氧陸圜中之4.0 N HCl溶液。將反應物於室溫下攪拌1小時，發現完成，然後濃縮至約5毫升，並以庚烷及醚(各10毫升)稀釋。濾出所形成之白色沉澱物，並於N_2流下乾燥，提供0.49克(81%產率)中間物**4010.06**。

部份II：中間物4010.10之製備

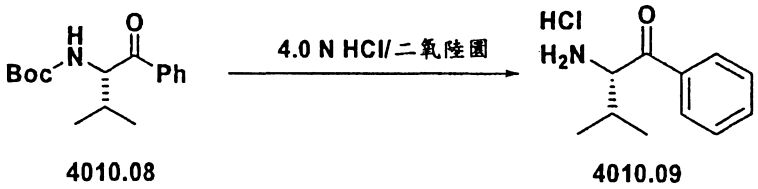


步驟 1：



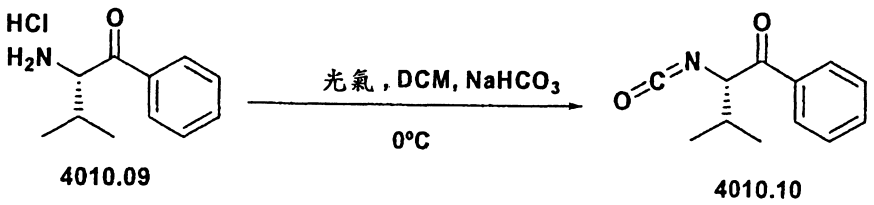
於 -78℃ 下，將 PhMgBr (2.5 當量，40 毫升) 添加至市購可得 Weinreb 醯胺 **4010.07** (Aldrich 化學公司, Milwaukee, Wisconsin, USA，12 克，46 毫莫耳) 之 Et_2O (200 毫升) 溶液中。2 小時後，藉由添加 HCl 1.0 N 使反應淬滅，以 EtOAc 稀釋，並以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉 HPFC Biotage 75+S, 己烷中之 2% (EtOAc) 至 8% (EtOAc) 純化。獲得 3.76 克 **4010.08**。

步驟 2：



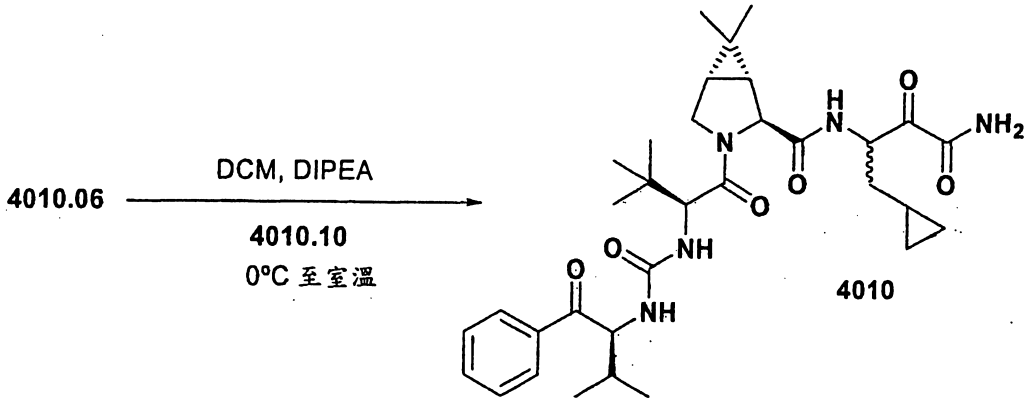
於 **4010.08** (1.93 克，6.9 毫莫耳) 中，添加 5 毫升 4M HCl (在二氧陸圜中)。將反應物於室溫下攪拌 50 分鐘，及濃縮至乾涸，獲得 1.29 克產物 **4010.09**。

步驟 3：



於光氣(6.3毫升)在CH_2Cl_2(50毫升)與$NaHCO_3$(飽和)(50毫升)中之0℃溶液內，添加**4010.09**(1.29克，6毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌2.5小時，然後分離。使有機層以Na_2SO_4(無水)脫水乾燥，並在真空下濃縮至一半體積，伴隨著冷卻浴。以CH_2Cl_2將其稀釋至20毫升，以獲得**4010.10**，為CH_2Cl_2中之0.3M溶液。

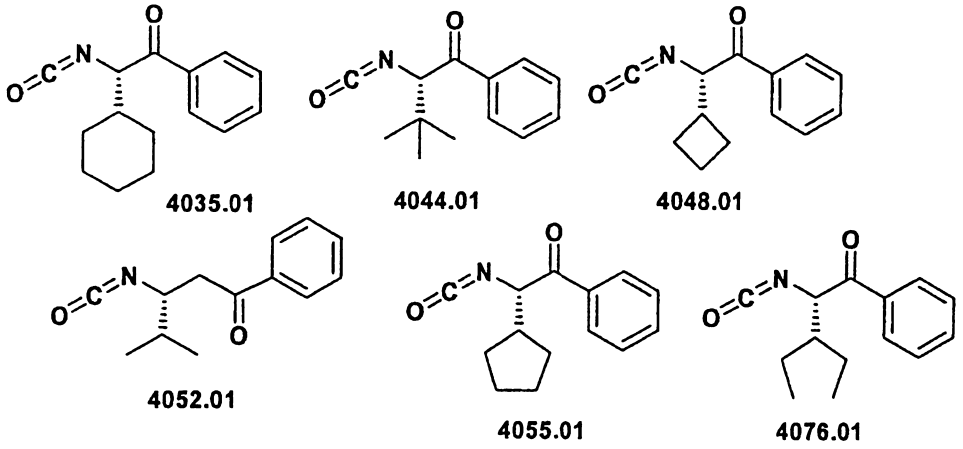
部份III：表1式4010化合物之製備



按照一般方法C：於胺**4010.06**(20毫克，0.045毫莫耳)在CH_2Cl_2(2毫升)中之0℃溶液內，添加異氰酸酯**4010.10**(2當量，0.3毫升)，然後是DIPEA(0.035毫莫耳，0.06毫升)。將反應物於室溫下攪拌1.2小時，接著以EtOAc稀釋，並以飽和NH_4Cl及鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物藉板純化，使用己烷中之40%丙酮，獲得12.7毫克產物**4010**(46%產率)；LCMS(610.1：M+1),(632：M+Na).

表 1 中所述之 HCV 抑制劑 **4028, 4031, 4062, 4082, 4102, 4109, 4110, 4119, 4120, 4151, 4152, 4153, 4154, 4163, 4165, 4176, 4184 及 4201**，係使用中間物 **4010.10** 製成。

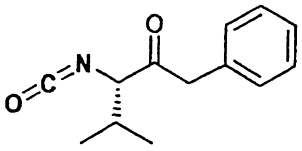
實例 II：式 4035.01, 4044.01, 4048.01, 4052.01, 4055.01 及 4076.01 中間物之製備：



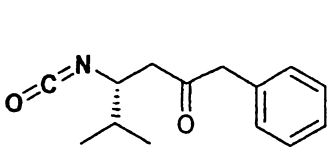
異氰酸酯類 **4035.01, 4044.01, 4055.01, 4048.01 及 4076.01**，係根據製備實例 I 中所概述之程序，在**步驟 1** 中，經由個別以其相應之第三-白胺酸、環己基甘胺酸、螺環己基甘胺酸、環丁基甘胺酸、高纈胺酸、環戊基甘胺酸，置換市購可得之 (L)-纈胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺而製成。N,O-二甲基羥基醯胺係按照式 **4032** 化合物之製備實例**步驟 1** 中所概述之程序，製自市售 N-Boc 胺基酸。

表 1 中所述之 HCV 抑制劑 **4035, 4042, 4044, 4048, 4051, 4052, 4055, 4076, 4126, 4141 及 4147**，係根據先前所述之一般程序，使用中間物 **4005.01, 4035.01, 4048.01, 4052.01, 4055.01 及 4076.01** 製成。

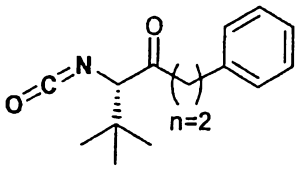
實例 III：式 4011.01, 4079.01 及 4097.01 中間物之製備



4011.01



4079.01

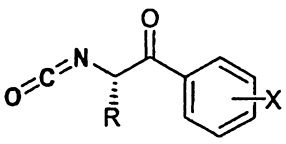


4097.01

異氰酸酯**4011.01, 4079.01 及 4097.01** 係根據製備實例**I** 中所概述之程序，在**步驟1** 中，經由以市購可得之苄基氯化鎂與苯乙基氯化鎂置換苯基溴化鎂，並使用(L)-纈胺酸N,O-二甲基羥基醯胺或(L)-高纈胺酸N,O-二甲基羥基醯胺或第三-白胺酸N,O-二甲基羥基醯胺而製成。

表1 中所述之HCV抑制劑 **4011, 4068, 4079 及 4097**，係根據先前所述之一般程序，使用中間物 **4011.01, 4079,01 及 4097.01** 製成。

實例IV：式4012.01中間物之製備



4012.01

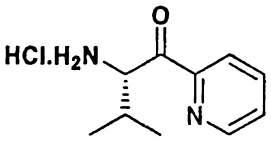
X =F, CI, Br, CF_3, OMe, Oft, OCH_2 Ph, Me, NMe_2, SMe
鄰, 間及對位
R = (L)-纈胺酸, (L)-第三-白胺酸, (L)-環己基甘胺酸

類型**4012.01** 異氰酸酯係根據製備實例**I** 中所概述之程序製成，其係在**步驟1** 中，經由以其相應之市購可得鄰、間或對位取代之苯基Grignard試劑(以下述作為實例，但非受其所限：X = F, Cl, Br, CF_3, OMe, OPh, OCH_2 Ph, Me, NMe_2, SMe) 置換苯基溴化鎂，使用(L)-纈胺酸N,O-二甲基羥基醯胺或使用其相應之第三-白胺酸及環己基甘胺酸N,O-二甲基羥基醯胺。

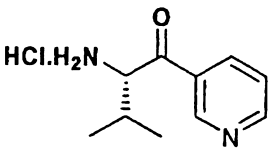
表1 中所述之HCV抑制劑 **4012, 4027, 4029, 4045, 4064, 4071, 4075, 4083, 4088, 4090, 4094, 4100, 4104, 4113, 4121, 4122, 4130, 4136,**

4140, 4157, 4160 及 4177，係根據先前所述之一般程序，使用中間物 **4012.01** 製成。

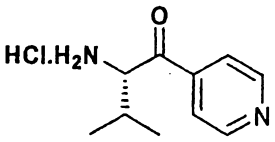
實例 V：式 4017.01, 4078.01, 4095.01, 4041.01, 4175.01 及 4190.01 中間物之製備



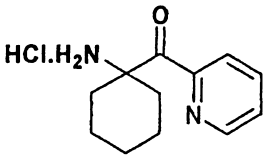
4017.01



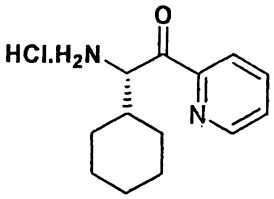
4078.01



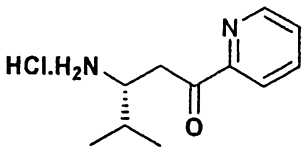
4095.01



4190.01



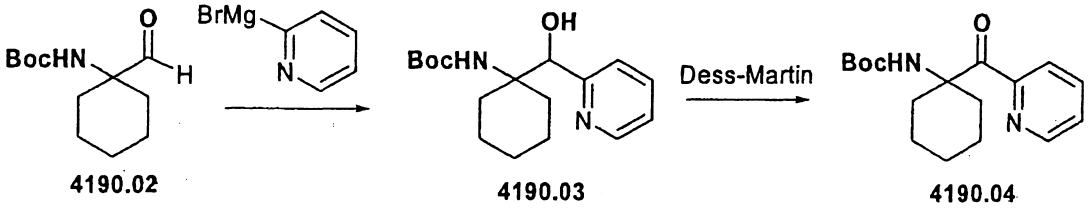
4041.01



4175.01

胺鹽 **4017.01, 4041.01, 4078.01, 4095.01 及 4175.01**，係根據製備實例 **I 步驟 1** 與 **步驟 2** 中所概述之程序，在 **步驟 1** 中，經由以其相應之溴化鎂吡啶置換苯基溴化鎂而製成，該溴化鎂吡啶係與其相應之 (L)-纈胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺或 (L)-高纈胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺或 (L)-第三-白胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺或 (L)-環己基甘胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺反應。其相應之 2, 3及 4 溴化鎂吡啶係根據 Queguiner 等人 *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1349-1360 製成。對於胺鹽 **4190.01**，係根據圖式 **4190.01**，使 2 溴化鎂吡啶與醛 **4190.02** 反應，並使醇 **4190.03** 氧化成吡啶酮 **4190.04**。

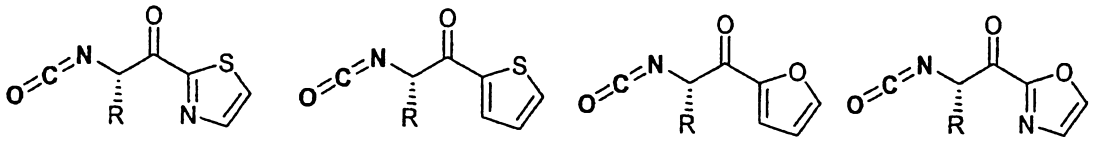
圖式 4190.01：中間物 4190.04 之製備



4190.02　　4190.03　　4190.04

表 1 中所述之 HCV 抑制劑 **4017, 4022, 4041, 4065, 4078, 4095, 4096, 4101, 4168, 4170, 4172, 4176, 4190, 4199 及 4205**，係按照製備標的化合物之一般圖式**方法 D**，使用胺鹽 **4017.01, 4041.01, 4078.01, 4095.01, 4175.01 及 4190.01**，及相應之異氰酸酯或胺基甲酸 4-硝基苯酯製成。

實例 VI：式 4021.01, 4026.01, 4069.01 及 4098.01 中間物之製備



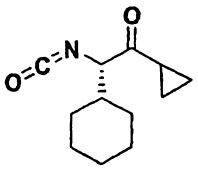
4021.01　　4026.01　　4069.01　　4098.01

R = (L)-纈胺酸, (L)-第三-白胺酸, (L)-環己基甘胺酸

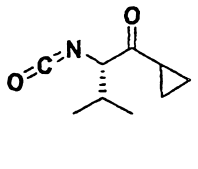
類型 **4021.01, 4026.01, 4069.01 及 4098.01** 之異氰酸酯類，係根據製備實例 I 中所概述之程序，在**步驟 1** 中，經由以已知鋰呋喃、噻唑、噻吩及唑置換苯基溴化鎂而製成，係與其相應之 (L)-纈胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺或 (L)-高纈胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺或 (L)-第三-白胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺或 (L)-環己基甘胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺反應。

表 1 中所述之 HCV 抑制劑 **4021, 4024, 4026, 4034, 4069, 4073, 4077, 4098, 4106, 4117, 4148, 4158, 4159, 4171, 4174, 4181, 4185, 4189, 4191, 4208 及 4209**，係根據先前所述之一般程序，使用式 **4021.01, 4026.01, 4069.01 及 4098.01** 中間物製成。

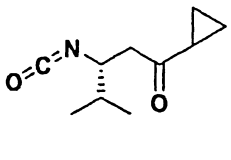
圖式 VII：式 4019.01, 4013.01, 4037.01, 4057.01, 4060.01 及 4048.01 化合物之製備



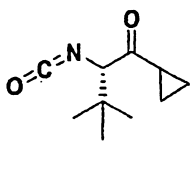
4019.01



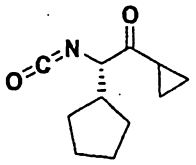
4013.01



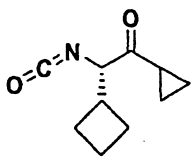
4037.01



4057.01

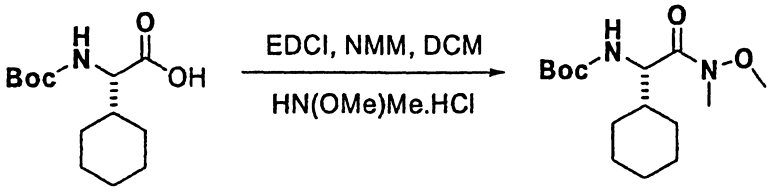


4060.03



4048.01

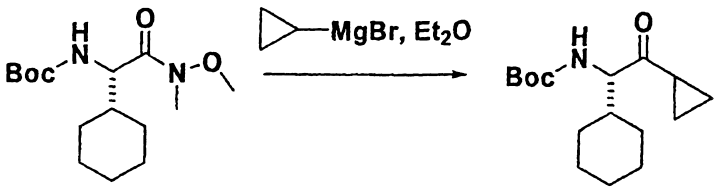
步驟 1：



4019.02

於 Boc環己基甘胺酸 (10 克，36 毫莫耳) 在 DCM (130 毫升) 中之 -10℃ 溶液內，在 15 分鐘內，分次添加 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (3.7 克，37.8 毫莫耳)、NMM (4.2 毫升，37.8 毫莫耳) 及 EDCI (7.3 克，37.8 毫莫耳)。將反應物於此溫度下攪拌 1 小時，然後添加 HCl (1N，55 毫升)。以 DCM (2 次，50 毫升) 萃取反應物，並將合併之有機層以飽和 $NaHCO_3$，接著以鹽水洗滌。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，提供 **4019.02**，為黏稠油 (10.8 克)。

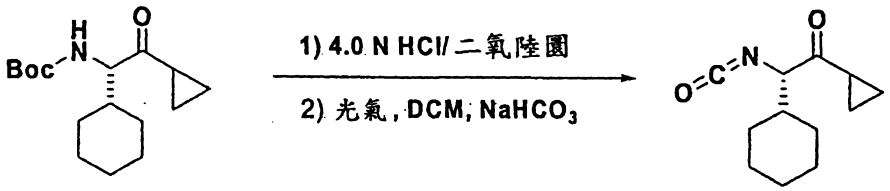
步驟 2：



4019.02　　4019.03

於醚(40毫升)中之**4019.02**(1.1克，3.66毫莫耳)內，在0℃下，添加環丙基溴化鎂(22毫升，3當量，0.5M，在THF中)。使反應物溫熱至室溫，5分鐘後，當藉由添加1N HCl使反應淬滅時，於室溫下攪拌。將反應物以EtOAc稀釋，並以鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸。使殘留物藉HPFC Biotage 25+S, 己烷中之3% (EtOAc)至13% EtOAc純化，獲得**4019.03**(0.676克，66%產率)。

步驟3：



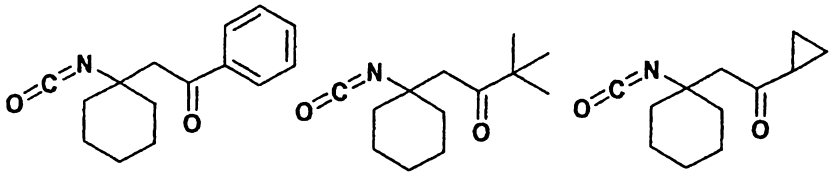
4019.03　　4019.01

異氰酸酯**4019.01**係按照製備實例I之**步驟2與3**製成。式**4013.01, 4037.01, 4057.01, 4060.01及4048.01**異氰酸酯，係按上文所述，在**步驟2**中，經由以(L)-纈胺酸N,O-二甲基羥基醯胺或(L)-高纈胺酸N,O-二甲基羥基醯胺或(L)-第三-白胺酸N,O-二甲基羥基醯胺或(L)-環戊基甘胺酸N,O-二甲基羥基醯胺或(L)-環丁基甘胺酸N,O-二甲基羥基醯胺，置換(L)-環己基甘胺酸N,O-二甲基羥基醯胺而製成，

表1中所述之HCV抑制劑**4013, 4016, 4018, 4019, 4023, 4032, 4033, 4037, 4039, 4040, 4048, 4057, 4060, 4066, 4074, 4084, 4086, 4091,**

4092, 4093, 4099, 4103, 4105, 4111, 4114, 4123, 4129, 4131, 4132, 4133, 4135, 4138, 4139, 4144, 4149, 4150, 4155, 4156, 4161, 4164, 4167, 4169, 4173, 4186, 4187, 4192, 4193, 4195, 4197, 4200, 4204, 4206 及 4207，係根據先前所述之一般程序，使用式 **4019.01, 4013.01, 4037.01, 4057.01, 4060.01 及 4048.01** 中間物製成。

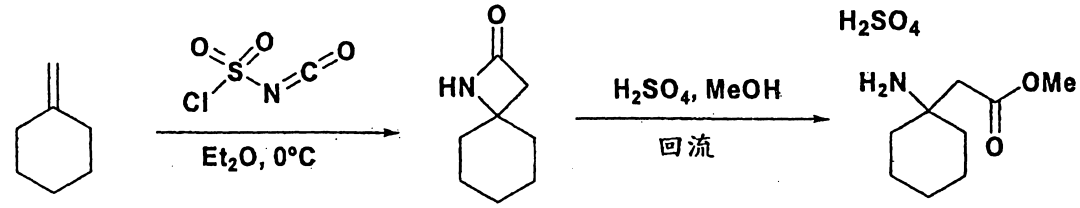
實例 VIII：式 4036.01, 4043.01 及 4112.01 中間物之製備



4036.01 **4043.01** **4112.01**

式 **4036.01, 4043.01 及 4112.01** 異氰酸酯，係根據製備實例 I 中所概述之程序，以苯基溴化鎂、第三-丁基鋰及環丙基溴化鎂製成，在**步驟 1** 中，經由以所製成之高螺環己基甘胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺 **4036-02** 置換 (L)-纈胺酸 N,O-二甲基羥基醯胺，該 **4036-02** 係按下述製成：

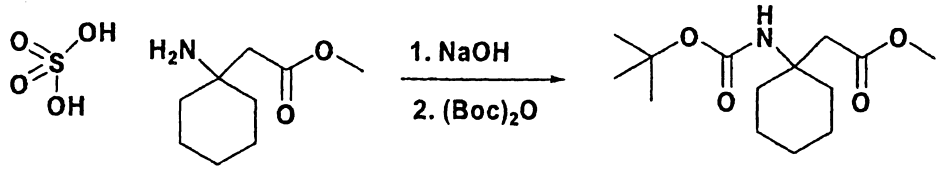
步驟 1：



4036.03 **4036.04** **4036.05**

酯**4036.05** 係根據T. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* 46(7) 1116-1124 (1998)，製自亞甲基環己烷 **4036.03** (3.5 克，36.4 毫莫耳) 與異氰酸氯基磺醯酯 (1.03 當量，37.625 毫莫耳，3.3 毫升)，接著以硫酸處理。獲得 4.7 克無色油 **4036.04**。

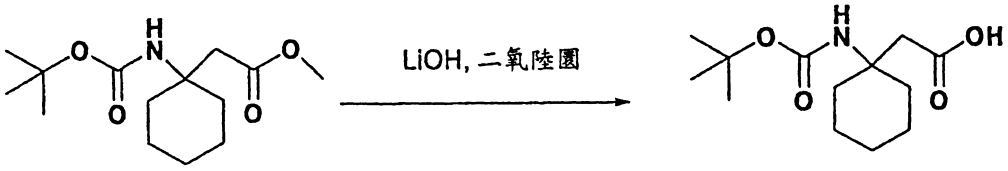
步驟 2：



4036.05　　4036.06

於 **4036.05** (1 克，3.71 毫莫耳) 在二氧陸圜 (10 毫升) 中之室溫溶液內，添加 $(Boc)_2O$ (1.1 當量，4 毫莫耳，0.9 克)，然後是飽和 $NaHCO_3$，接著是 K_2CO_3，以達到 pH＝9。於 18 小時後，以 Et_2O 萃取反應物。將有機層以檸檬酸 (10% w/w) 及鹽水連續洗滌。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，提供 1 克 **4036.06**。

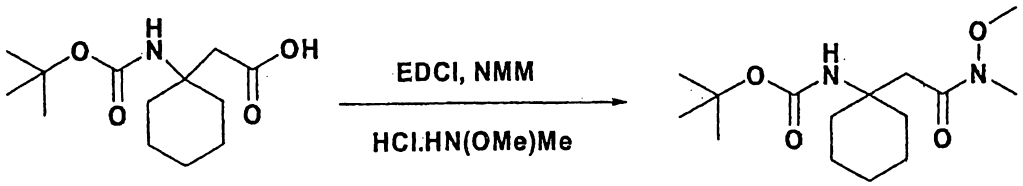
步驟 3：



4036.06　　4036.07

於 **4036.06** (5 克，18.4 毫莫耳) 在二氧陸圜 (30 毫升) 中之室溫溶液內，添加 30 毫升 (1.5 當量) 1.0 LiOH。5 小時後，將反應物以 Et_2O 稀釋，並萃取。以 1N HCl 使 H_2O 層酸化至 pH＝1.5，並以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，並以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，提供 4.75 克 **4036.07**。

步驟 4：



4036.07　　4036.02

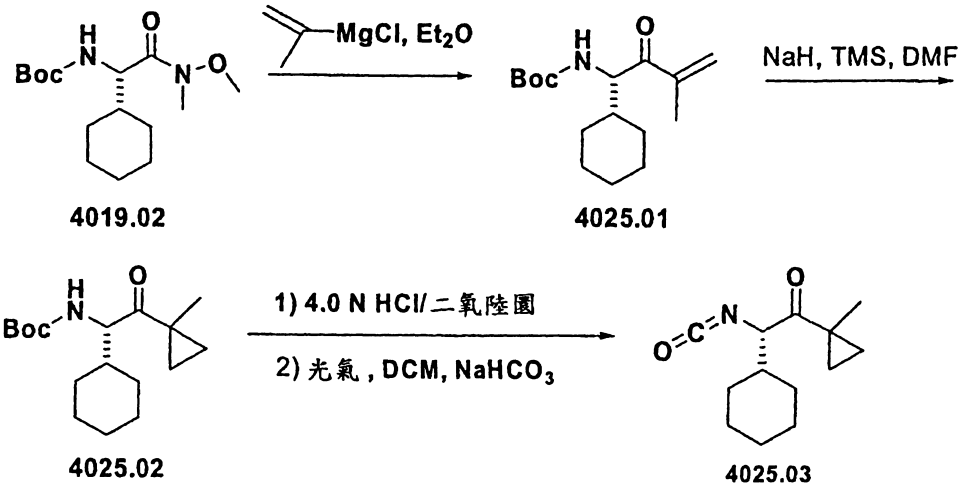
於 **4036.07** (12.6 毫莫耳，3.25 克) 在 DCM (35 毫升) 中之 0℃ 溶

液內，添加HCl.HN(OMe)Me (1.05當量，13.23毫莫耳，1.27克)與NMM (1.05當量，13.23毫莫耳，1.5毫升)。於10分鐘內，分次添加EDCI (1.05當量，13.23毫莫耳，2.54克)。當反應完成時，添加HCl 1.5 N (50毫升)，並將反應物以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮，而產生：3.5克**4036.02**。

表1中所述之HCV抑制劑**4036, 4043, 4061, 4067, 4080, 4112及4115**，係根據先前所述之一般程序，使用式**4036.01, 4043.01及4112.01**中間物製成。

實例IX：式4025化合物之製備

圖式IX



於醚(50毫升)中之醯胺**4019.02** (0.8克，2.66毫莫耳)內，在0℃下，添加異丙烯基溴化鎂(Aldrich化學公司, Milwaukee, Wisconsin, USA, 19毫升，9.5毫莫耳，3.6當量)。5分鐘後，使反應物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌3小時，然後藉由添加1N HCl使反應淬滅。將反應物以EtOAc稀釋，並以鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮下降。使殘

留物藉HPFC，以己烷中之10% EtOAc純化，獲得0.304克產物**4025.01**(產率=40.6%)。

於室溫下，將碘化三甲基硫鎓(237毫克，1.08毫莫耳)以一份添加至NaH(43毫克，1.08毫莫耳，60%，在油中)在DMF中之懸浮液內，並在N_2下攪拌30分鐘。使反應混合物冷卻至-30℃。將酮**4025.01**(304毫克，1.08毫莫耳)在1毫升DMF中之溶液，逐滴添加至混合物中，並於-30℃~0℃下攪拌2小時，然後，在-20℃下，將3毫升H_2O逐滴添加至反應混合物中。以EtOAc稀釋反應物，並將有機層以NH_4Cl水溶液、H_2O及鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮減量。使殘留物藉HPFC.，以CH_2Cl_2中之0-1% EtOAc純化，而得176毫克酮**4025**(產率=54%)。旋光：[α]=+87.12 (c=7.5毫克/2毫升，20℃，$CHCl_3$)。

異氰酸酯**4025.03**係根據製備實例VII步驟**3**中所述之程序(圖式VII)製成。

表1中所述之HCV抑制劑**4025, 4053及4127**，係根據先前所述之一般程序，使用式**4025.03**中間物製成。

實例X：式4179化合物之製備

圖式X

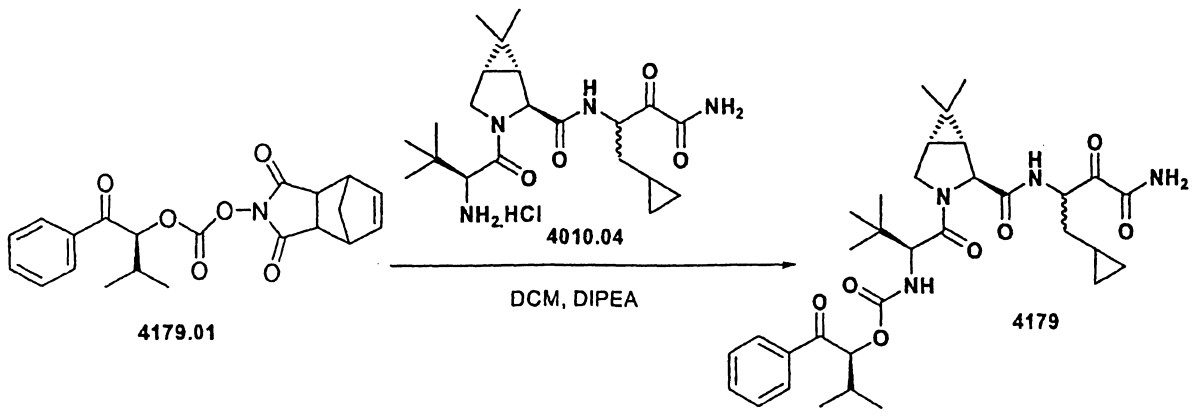
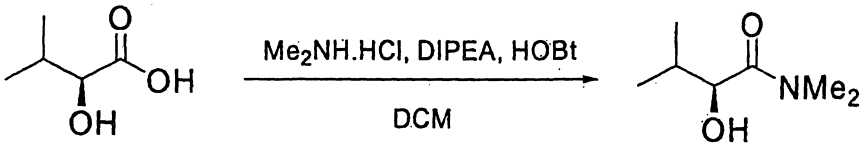


表1中所述之HCV抑制劑**4179**係根據上文**圖式X**，使用根據下述程序製成之式**4179.01**中間物製成。

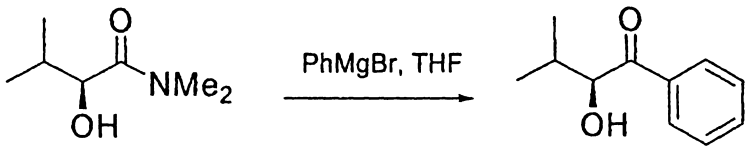
步驟1：



4179.02 **4179.03**

於(S)-羥基異戊酸(4.4克，37毫莫耳)、二甲胺鹽酸鹽(3.0克，37毫莫耳)及1-羥基-1H-苯并三唑(5克，37毫莫耳)在THF(20毫升)中之混合物內，在-20℃下，逐滴添加二異丙基乙胺(6.4毫升，37毫莫耳)，然後立即添加二環己基碳化二亞胺(8克，39毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌過夜。18小時後，濾出所形成之沉澱物，並以EtOAc洗滌。使合併之濾液在真空中濃縮，並使殘留物藉Biotage 75+S管柱(35% EtOAc/己烷)純化，而產生5.3克醯胺**4179.03**。

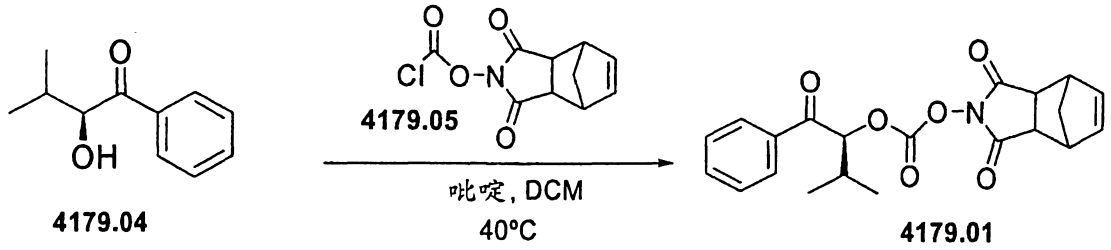
步驟2：



4179.03 **4179.04**

於無水THF(30毫升)中之**4179.03**(1.5克，10毫莫耳)內，在0℃下，添加苯基溴化鎂(10毫升，3.0M，在醚中)。使反應物逐漸溫熱至室溫，並於室溫下攪拌過夜，然後，藉由添加1N HCl使反應淬滅，以EtOAc稀釋，且以鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，藉HPFC Biotage 25+M，以己烷中之15-25% EtOAc純化，而產生1.6克**4179.04**。

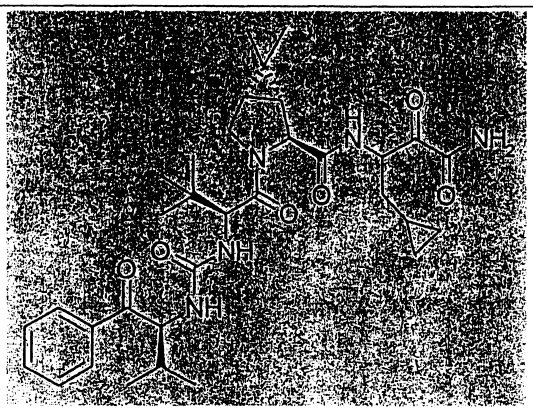
步驟3：

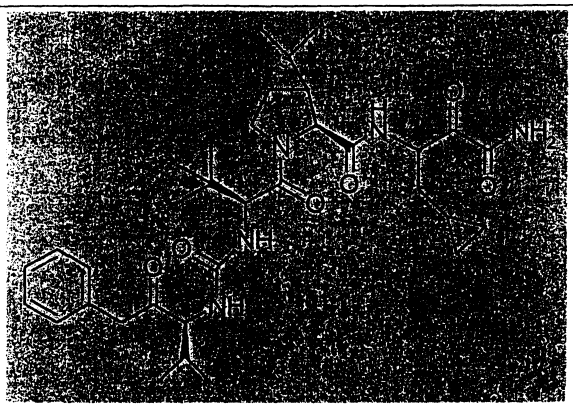
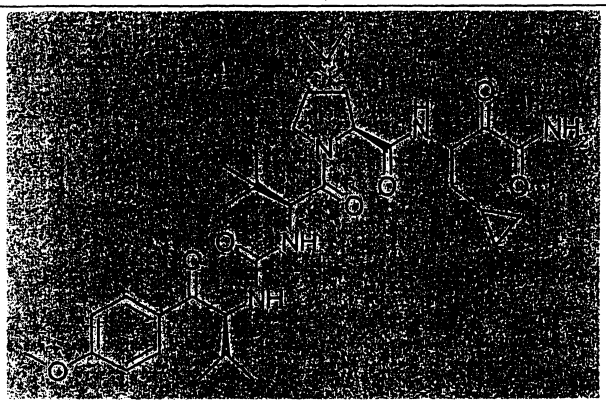
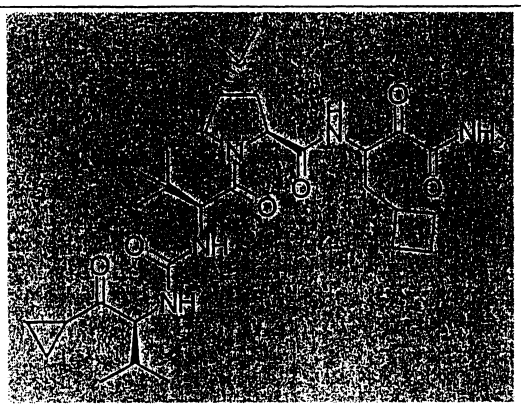


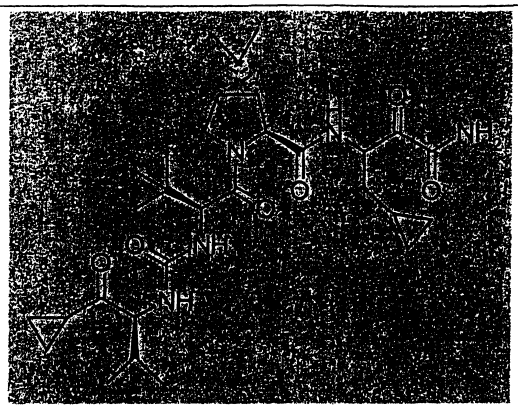
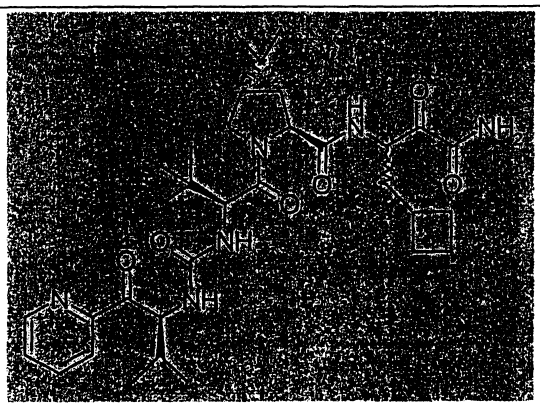
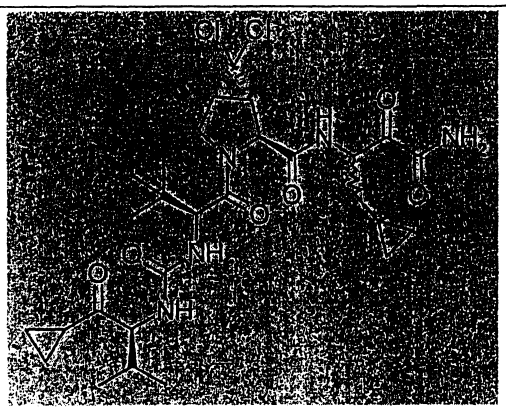
於CH_2Cl_2中之氯甲酸酯**4179.05**內，在0℃下，逐滴添加**4179.04**(0.8克，4.5毫莫耳)與吡啶(0.5毫升)之溶液。以熱水使反應物溫熱至40℃，並攪拌1.5小時，然後以EtOAc稀釋，以飽和$NaHCO_3$、$CuSO_4$及鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉管柱Biotage 25+S (40-60% EtOAc/己烷)純化，而產生580毫克**4179.01**。

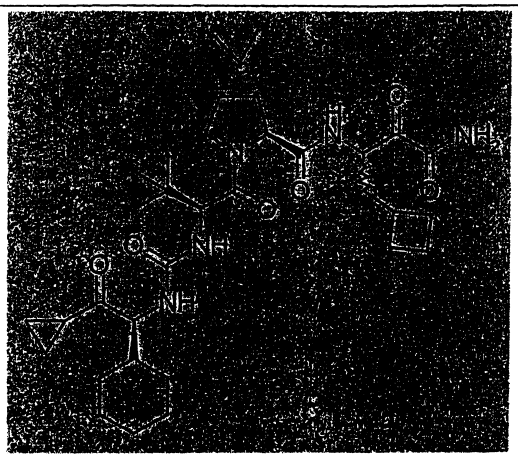
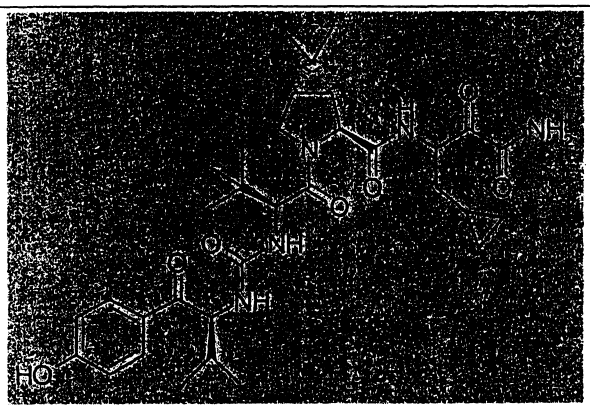
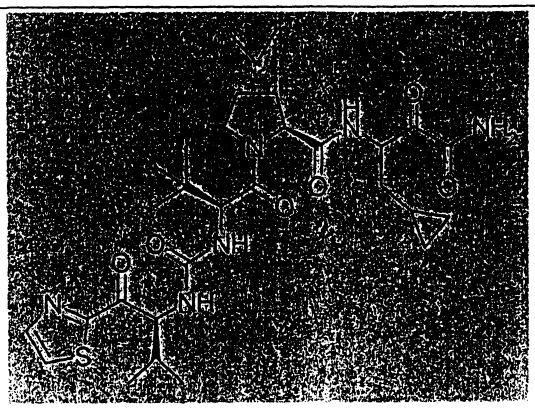
表1中所報告之所有其他HCV抑制劑，可根據上述實例I至VIII之程序製成。

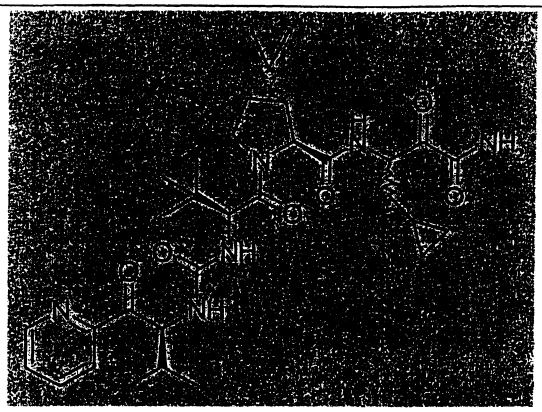
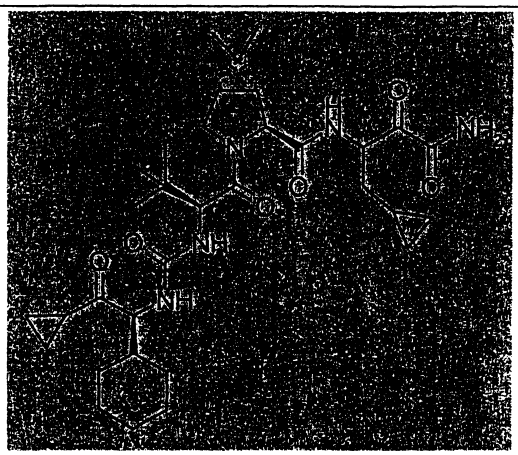
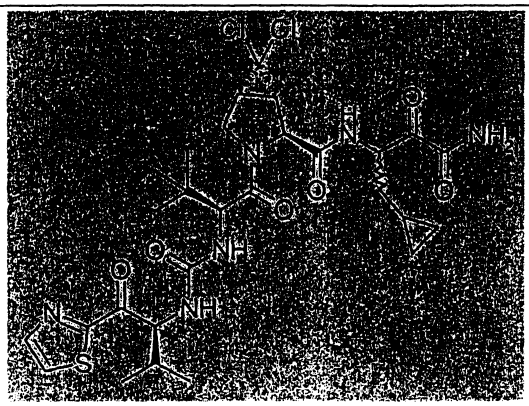
表1：酮類

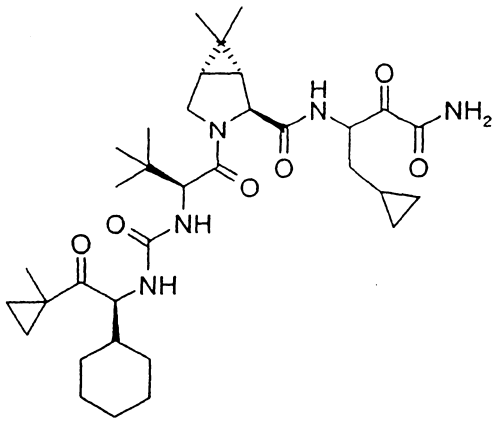
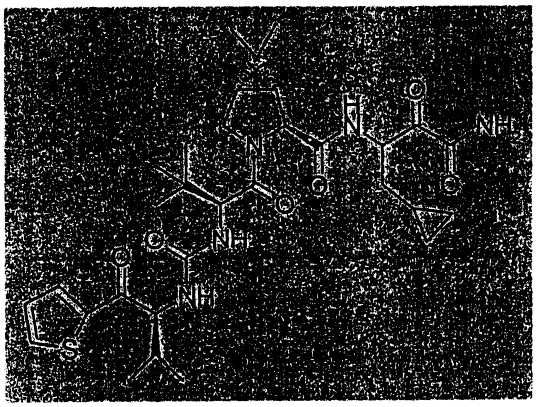
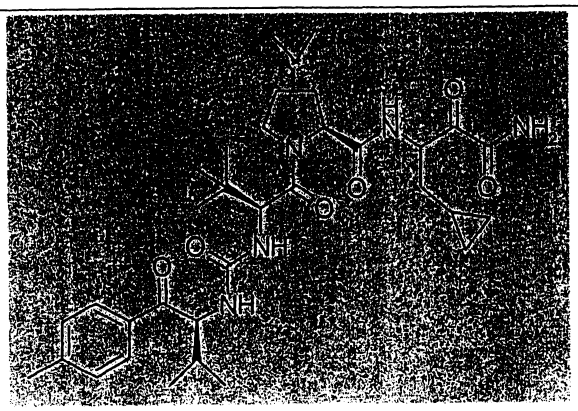
化合物#	表1：酮類	MW	Ki* 範圍
4010		610	A

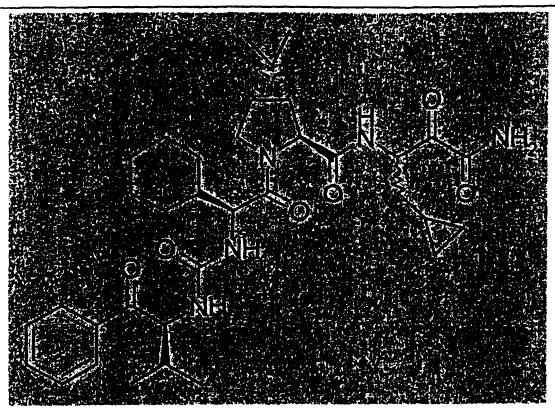
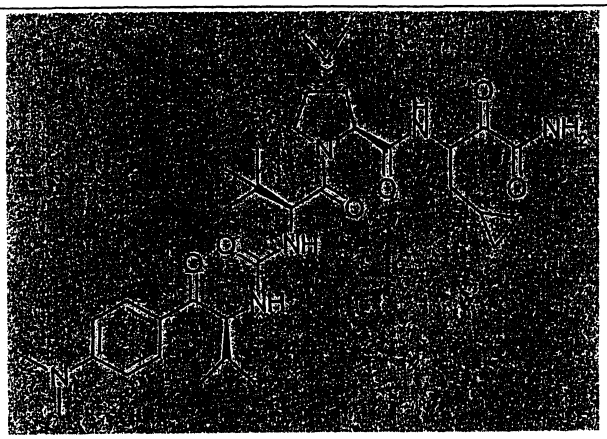
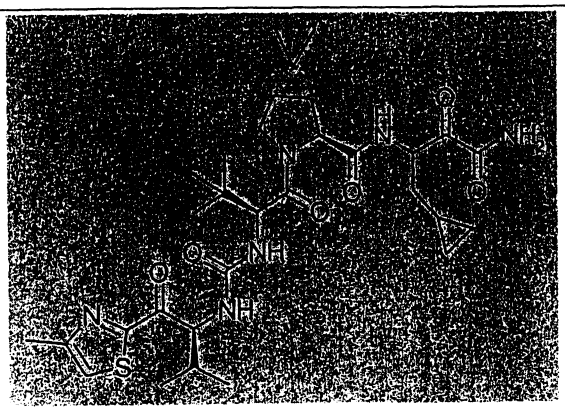
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4011		624	A
4012		640	A
4013		588	A

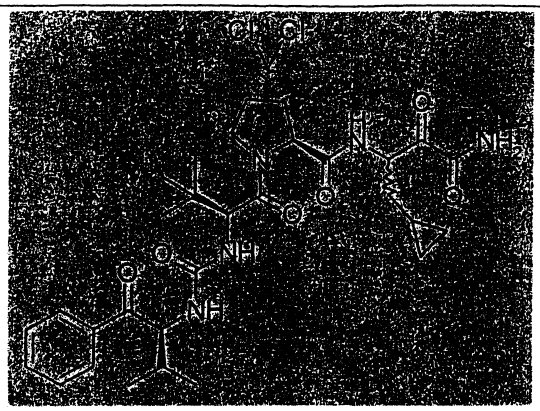
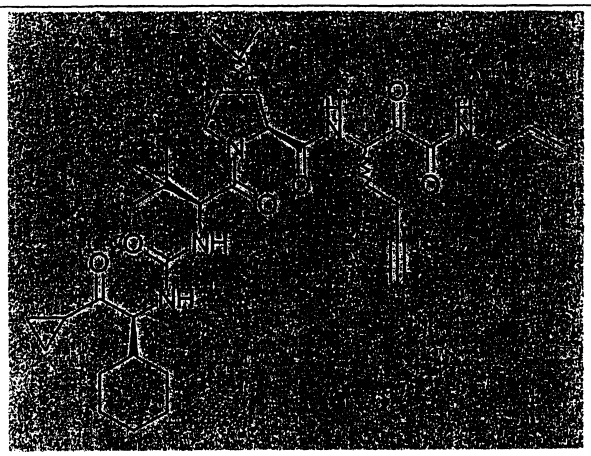
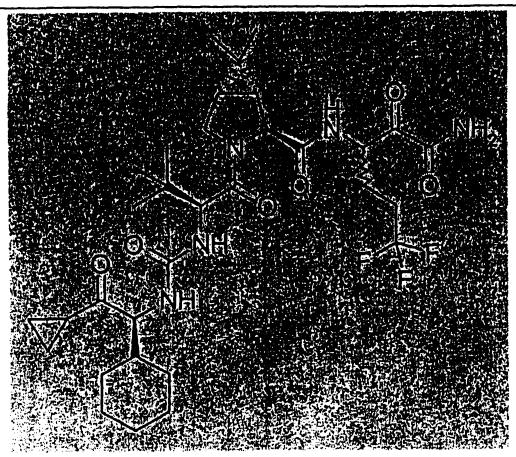
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4016		574	A
4017		625	A
4018		615	A

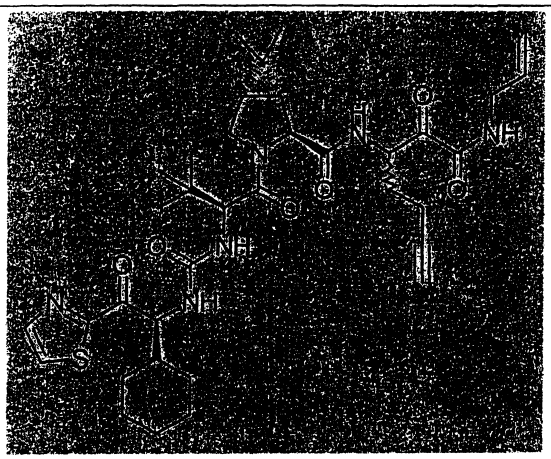
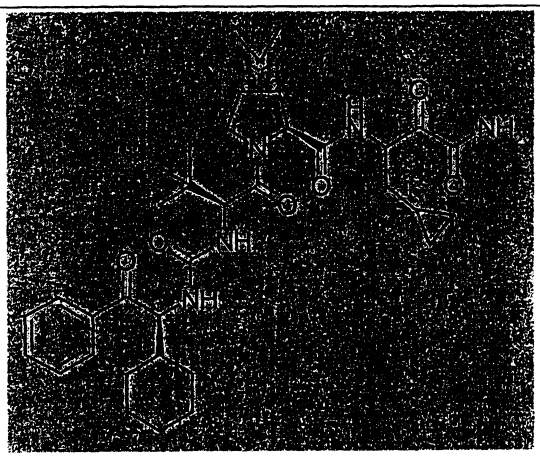
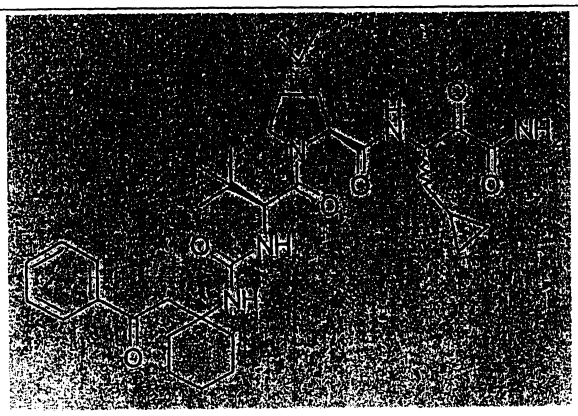
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4019		628	A
4020		626	A
4021		617	A

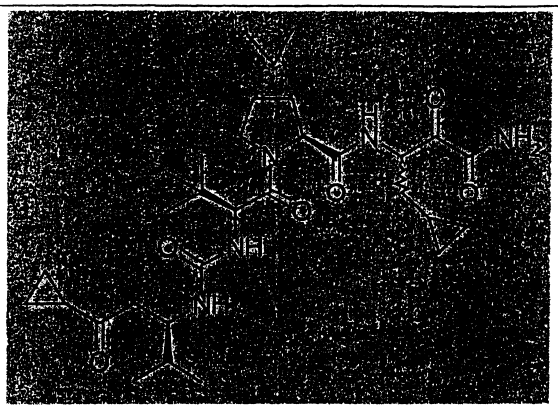
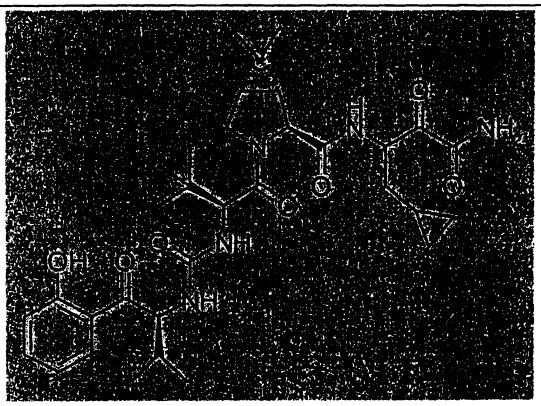
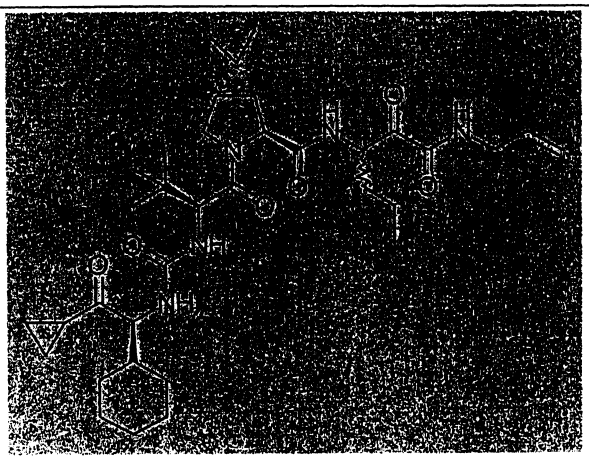
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4022		611	A
4023		614	A
4024		658	A

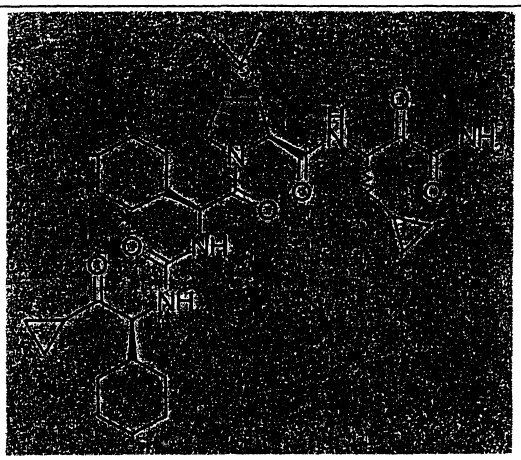
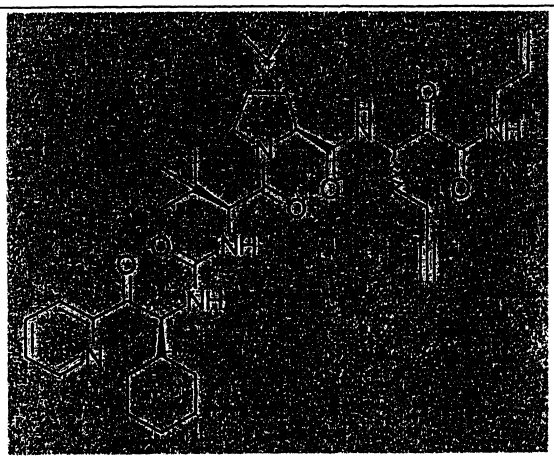
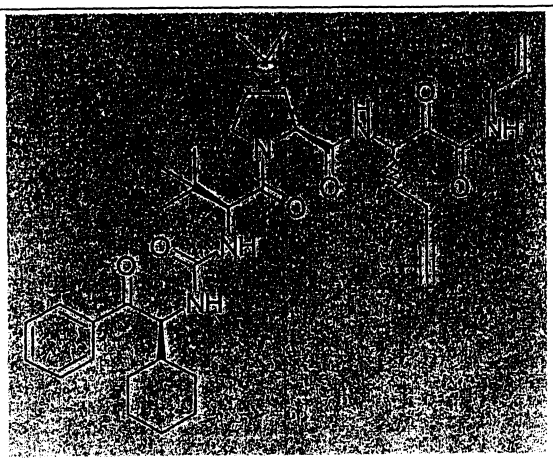
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4025		628	A
4026		616	A
4027		624	A

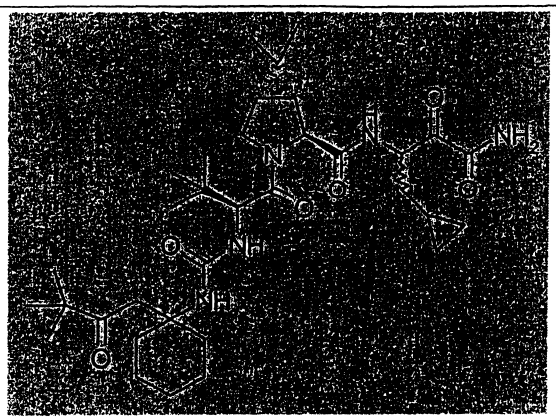
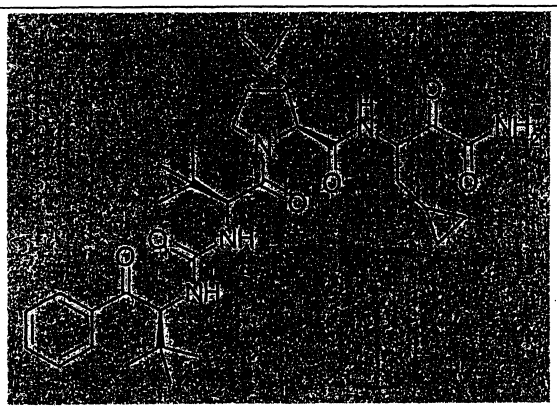
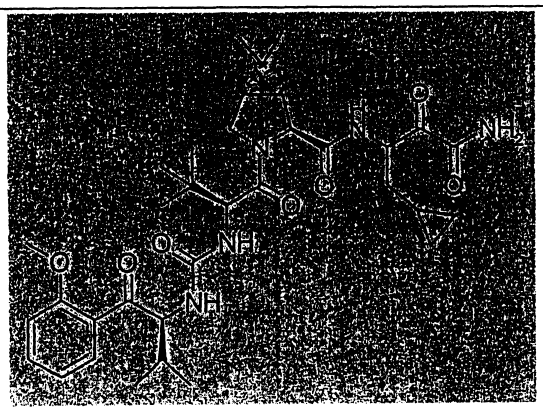
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4028		636	A
4029		653	A
4030		631	A

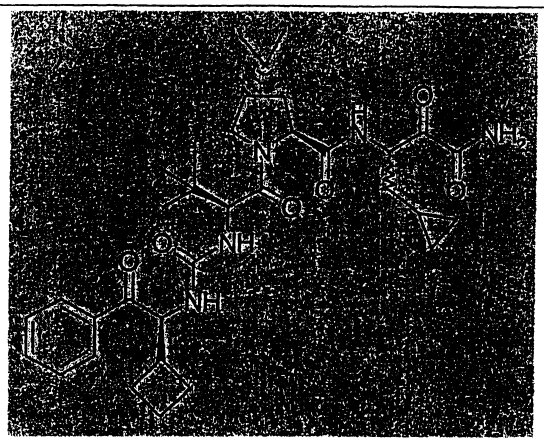
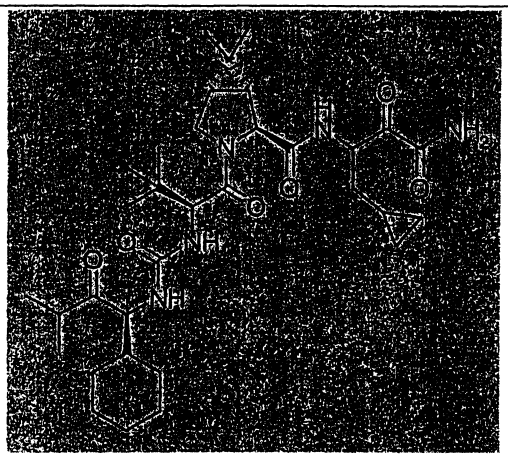
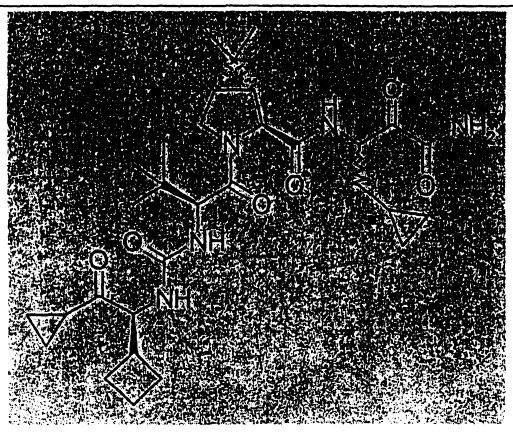
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4031		651	A
4032		652	A
4033		656	A

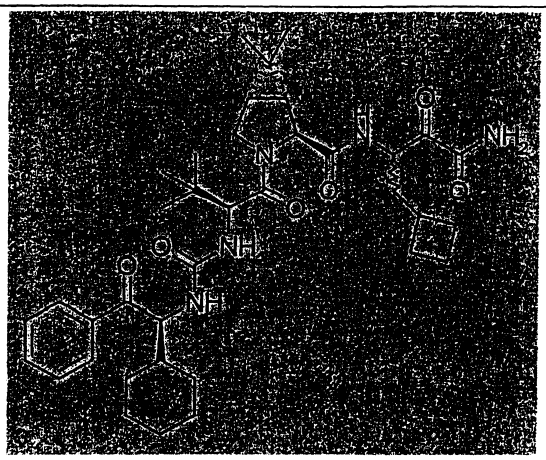
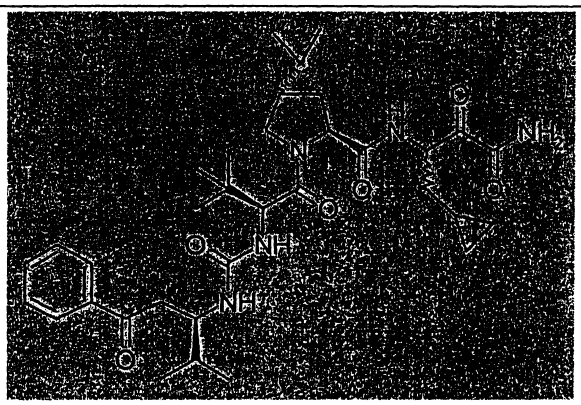
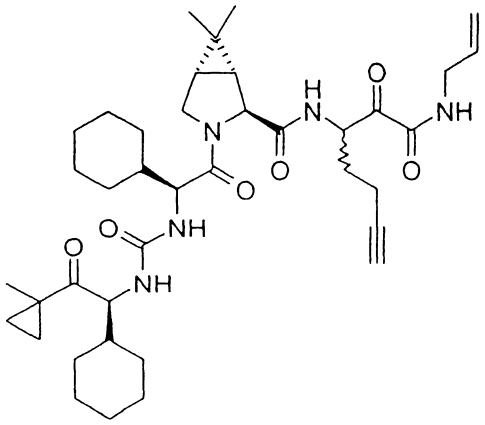
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4034		695	A
4035		650	A
4036		650	A

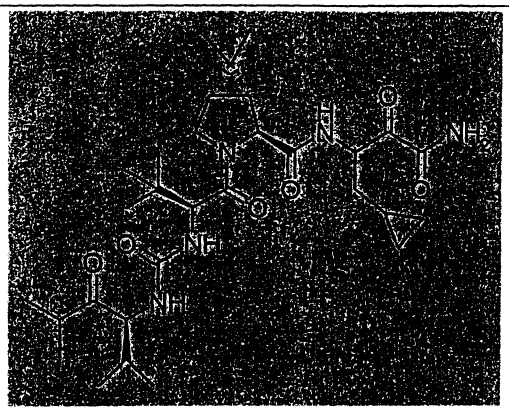
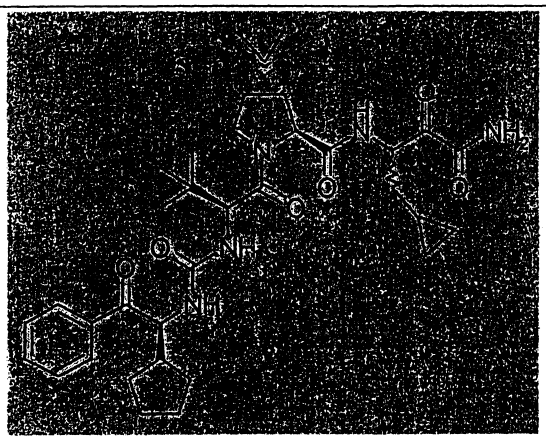
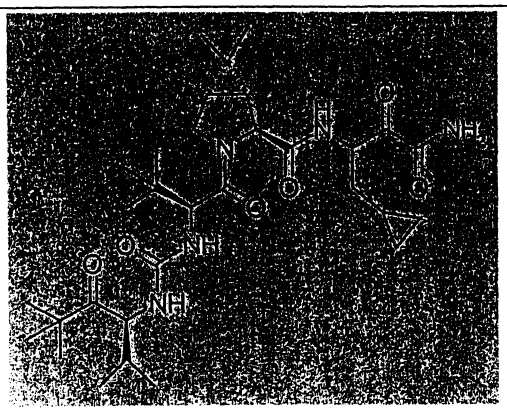
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4037		588	A
4038		626	A
4039		642	A

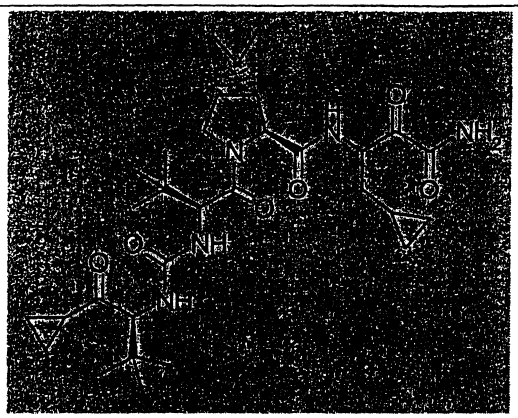
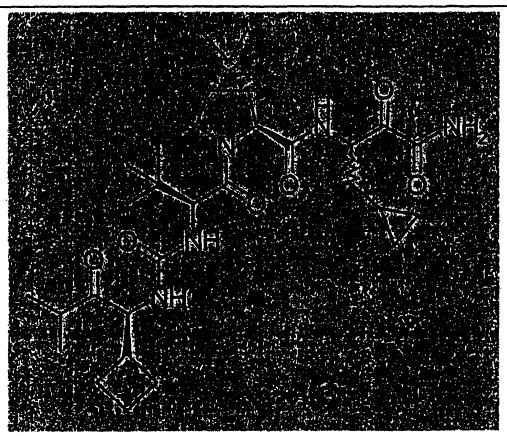
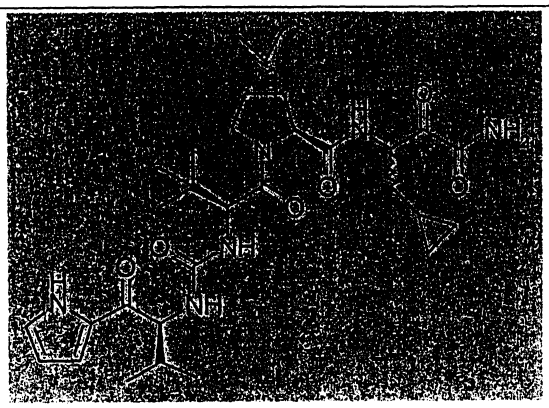
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4040		640	A
4041		689	A
4042		688	A

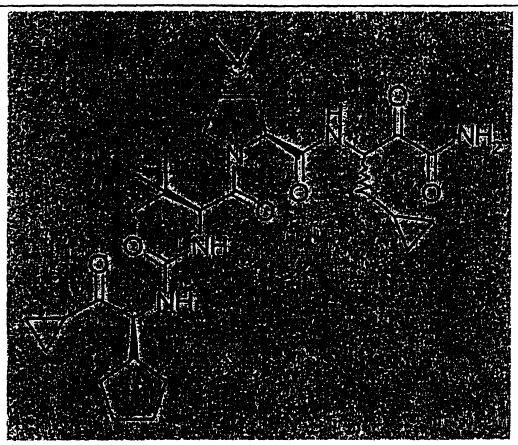
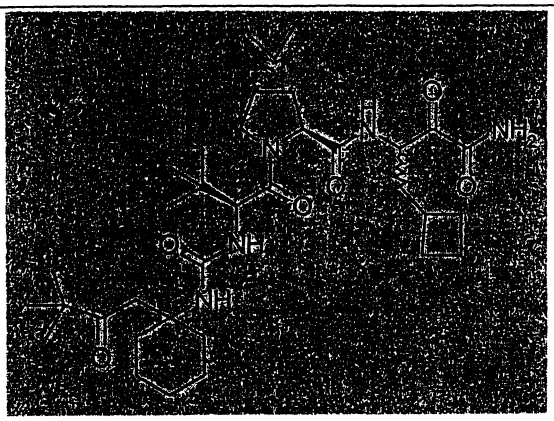
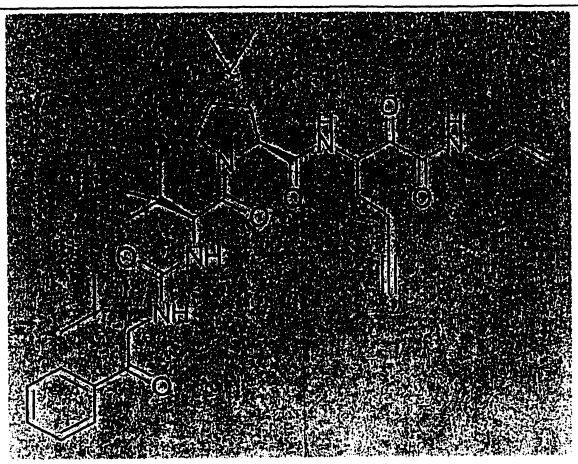
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4043		630	A
4044		624	A
4045		640	A

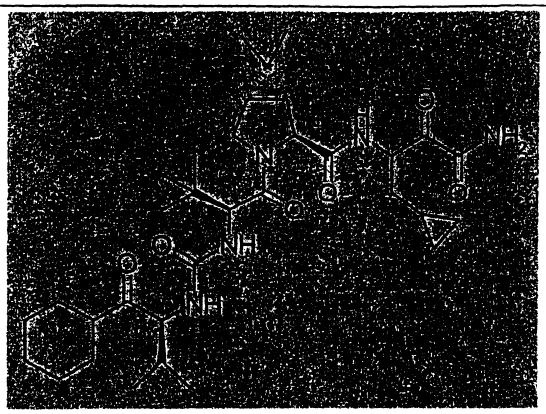
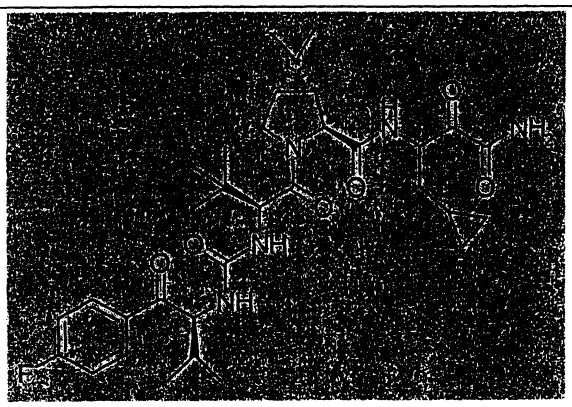
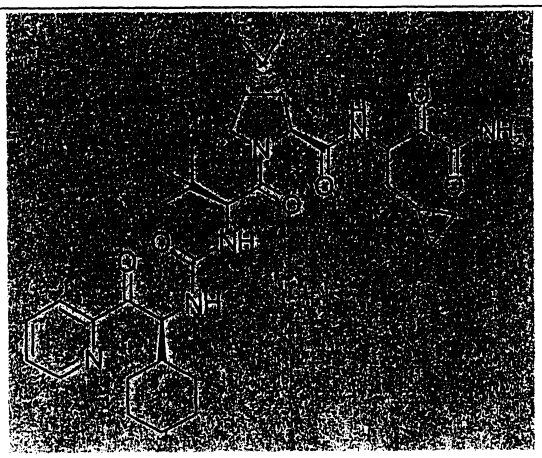
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4046		622	A
4047		616	A
4048		586	A

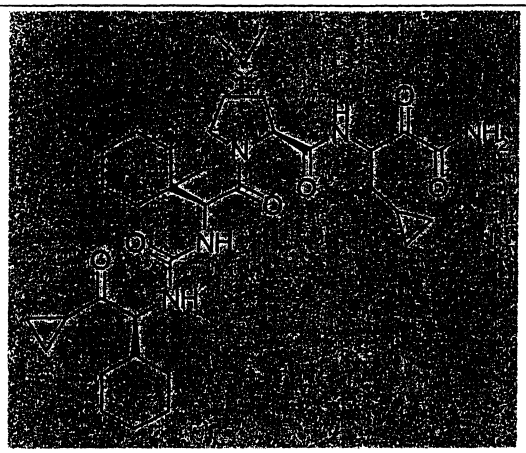
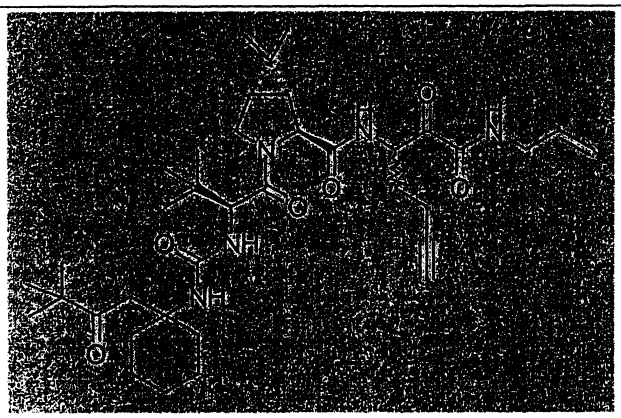
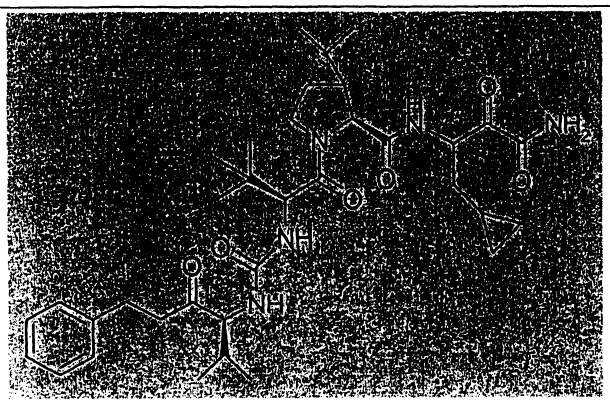
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4051		664	A
4052		624	A
4053		692	A

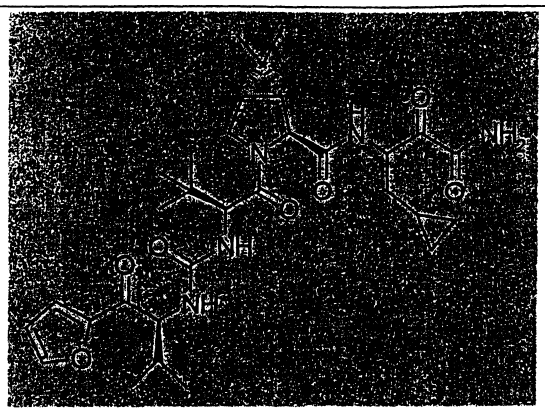
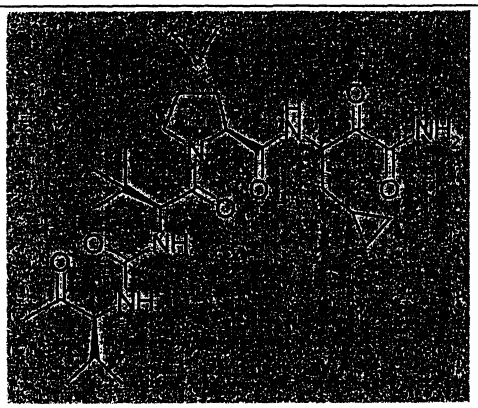
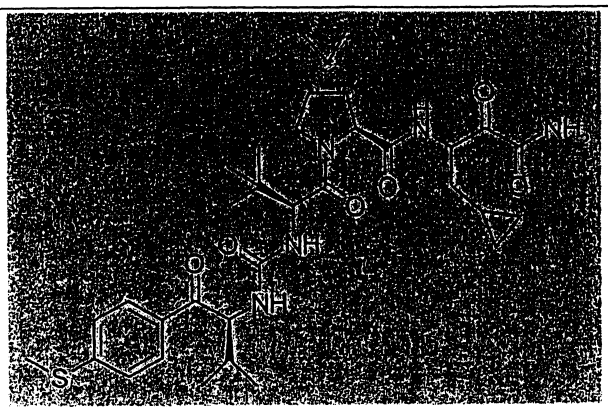
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4054		576	A
4055		636	A
4056		590	A

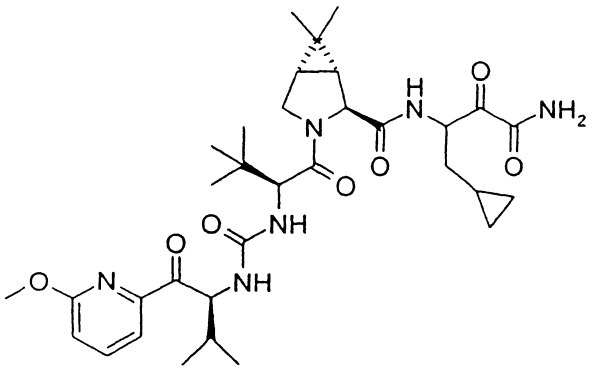
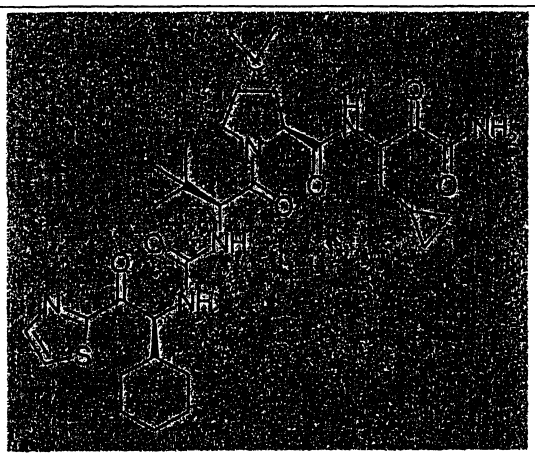
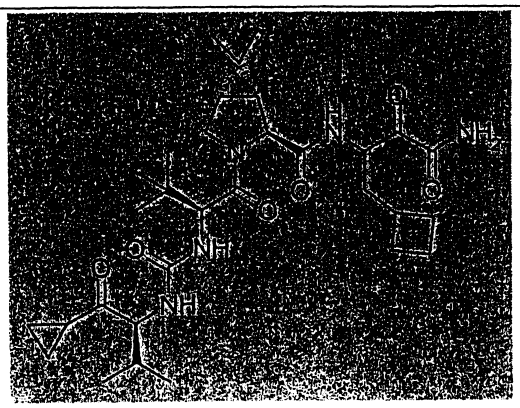
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4057		588	A
4058		588	A
4059		599	A

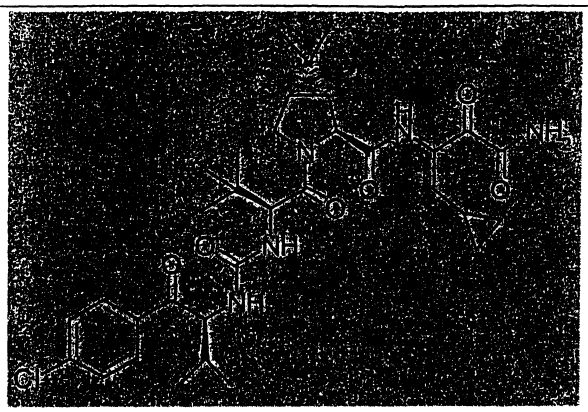
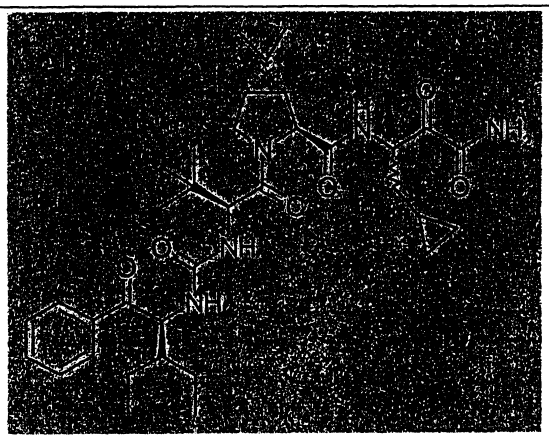
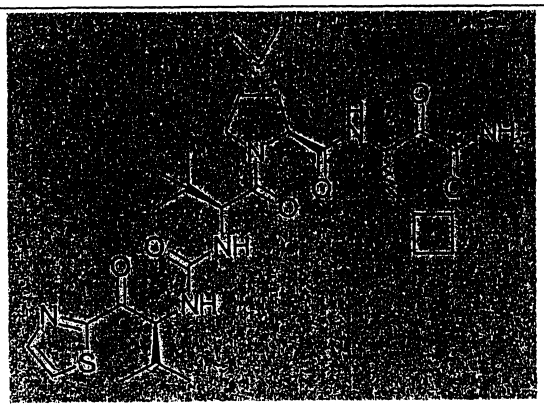
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4060		600	A
4061		644	A
4062		648	A

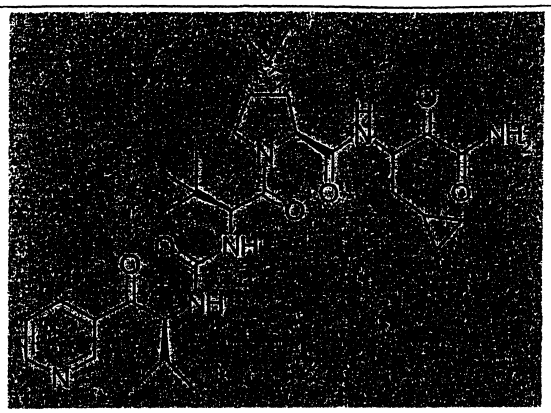
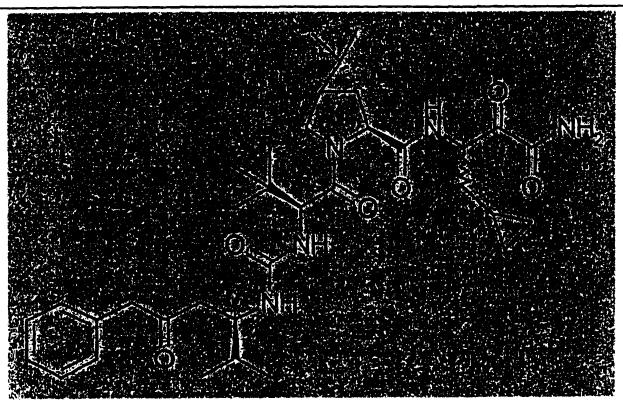
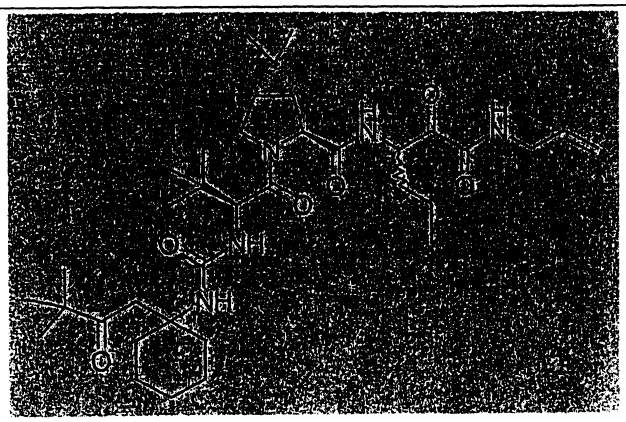
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4063		616	A
4064		628	A
4065		651	A

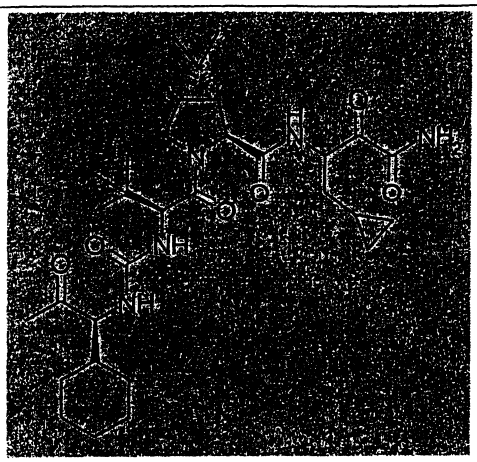
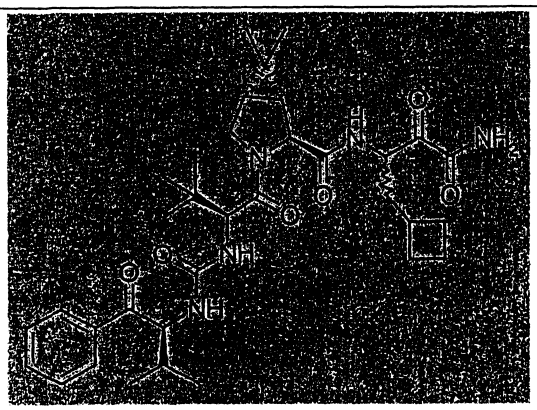
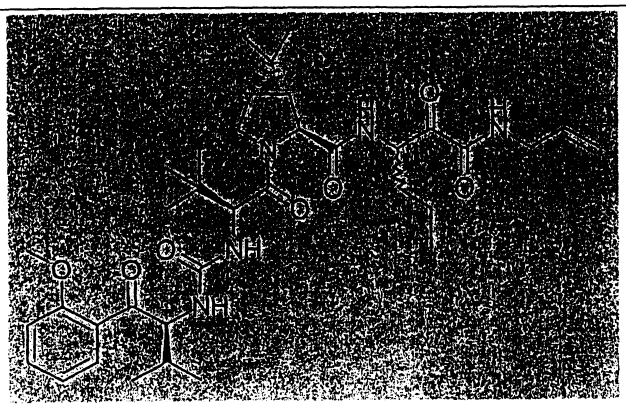
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4066		654	A
4067		668	A
4068		638	A

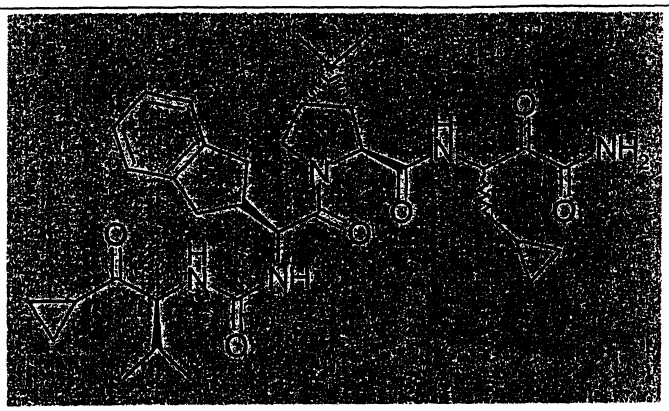
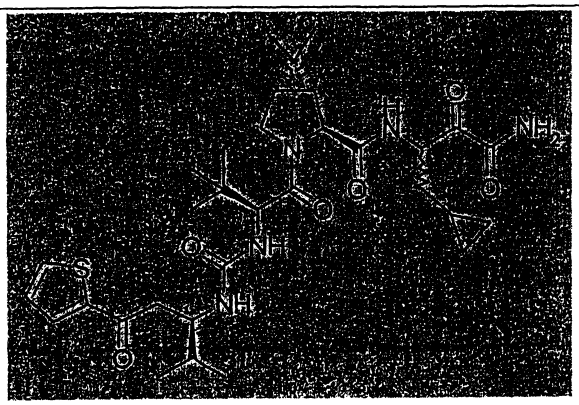
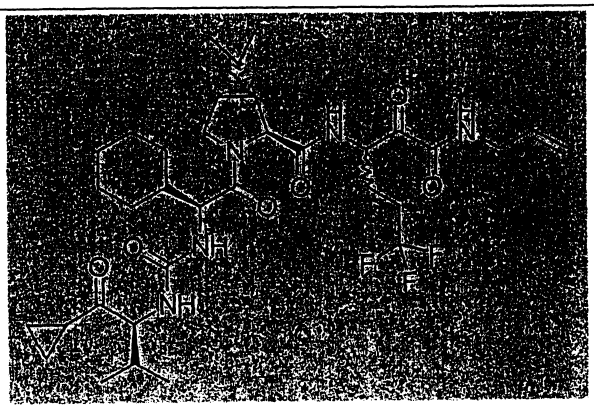
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4069		600	A
4070		548	A
4071		656	A

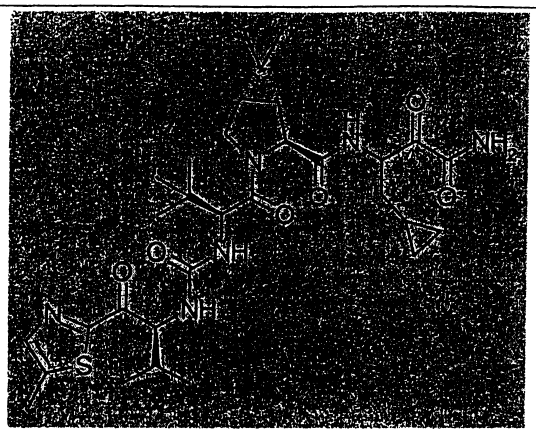
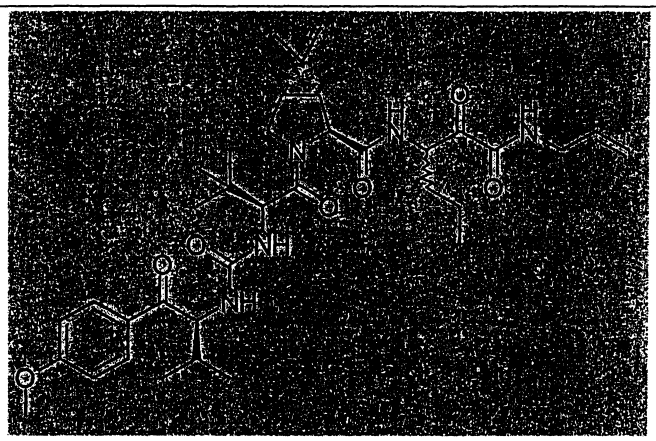
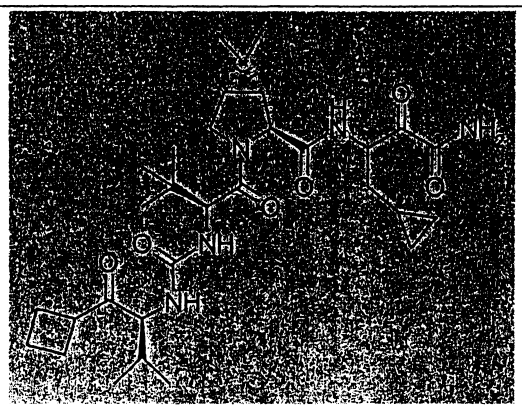
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4072		641	A
4073		657	A
4074		588	A

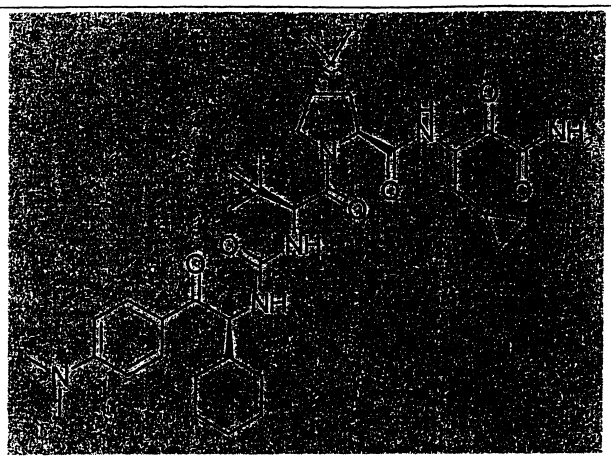
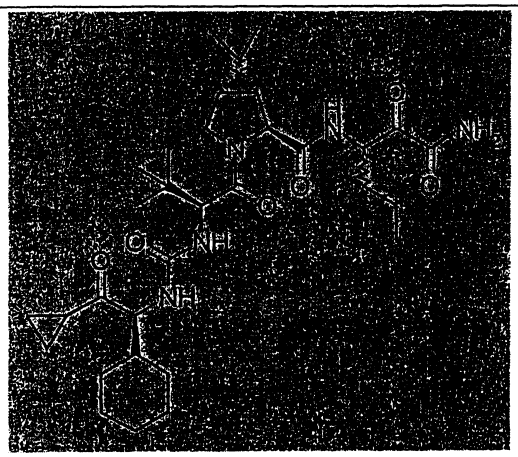
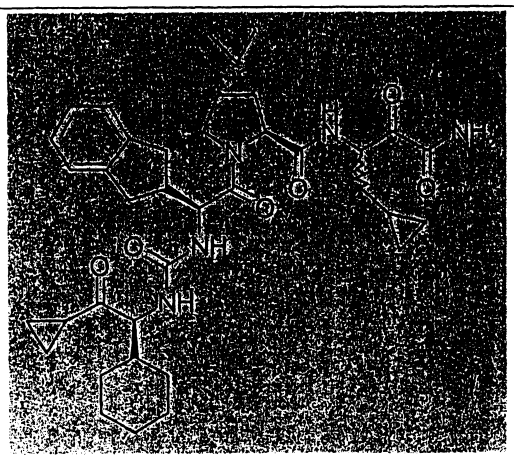
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4075		644	A
4076		638	A
4077		631	A

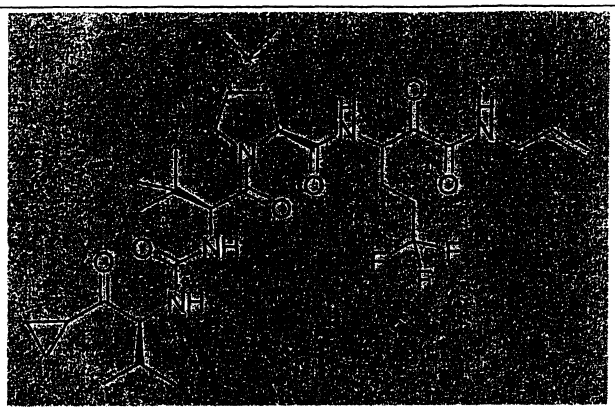
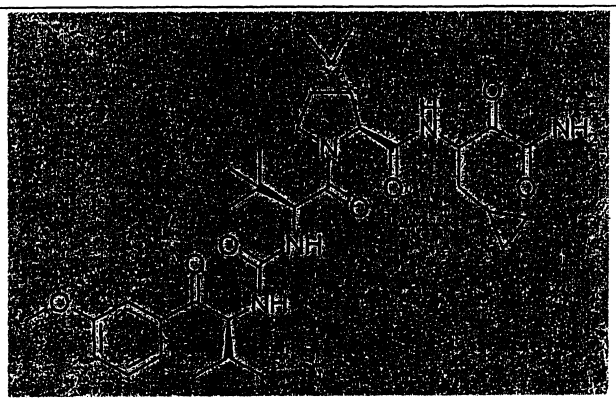
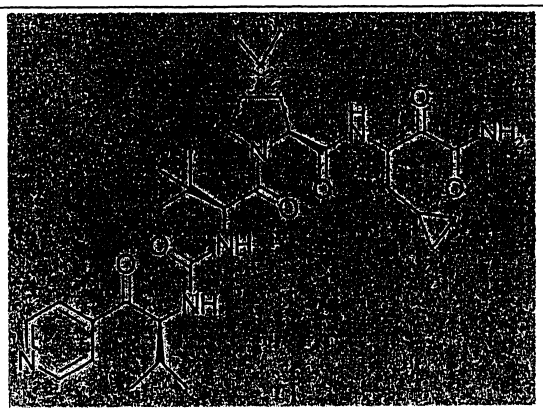
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4078		611	A
4079		638	A
4080		658	A

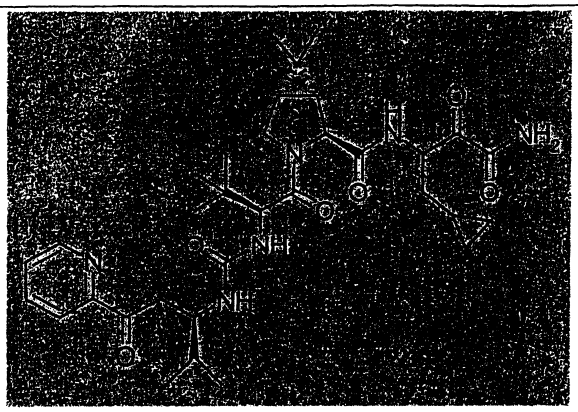
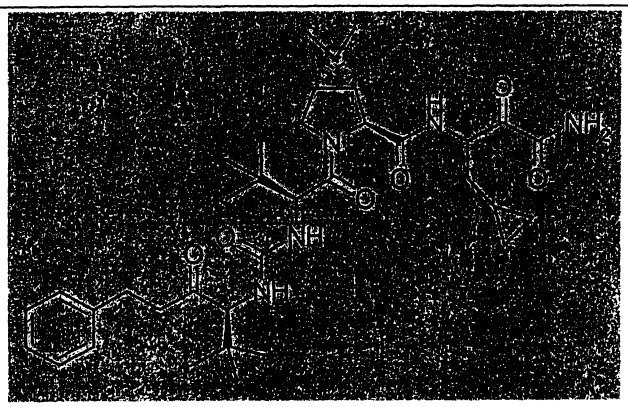
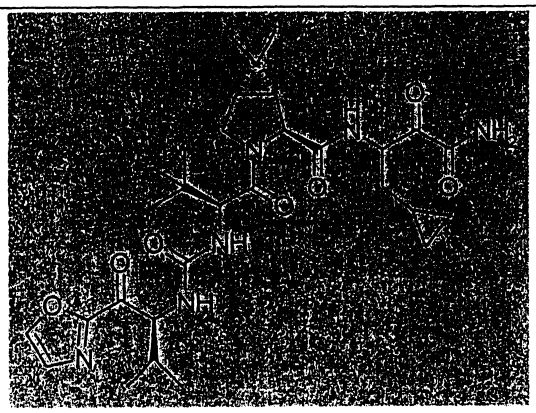
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4081		588	A
4082		624	A
4083		668	A

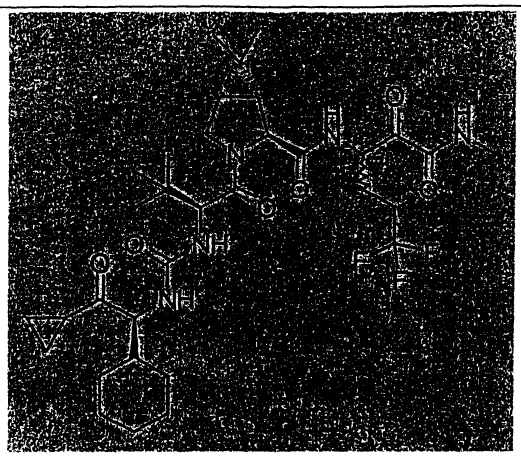
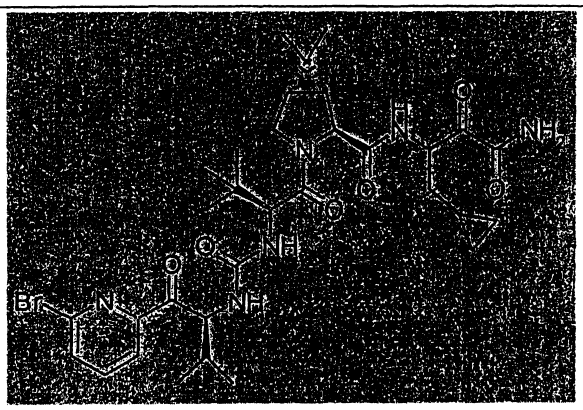
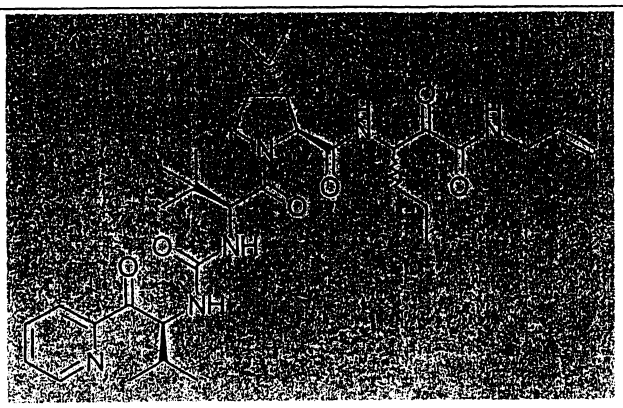
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4084		634	A
4085		630	A
4086		682	A

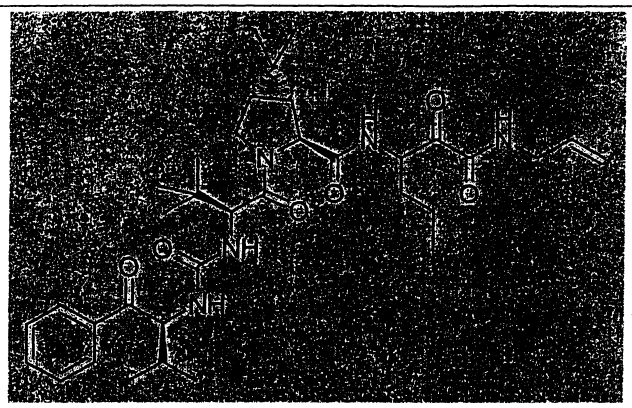
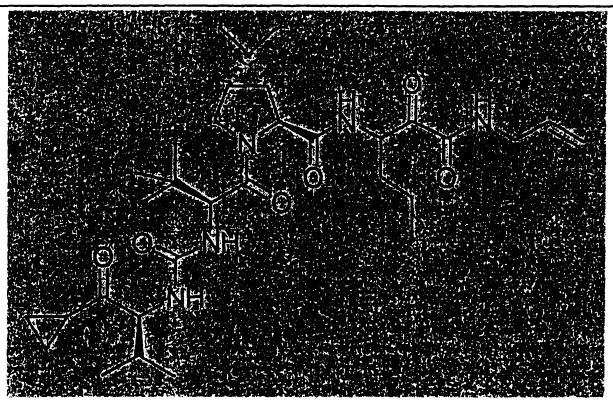
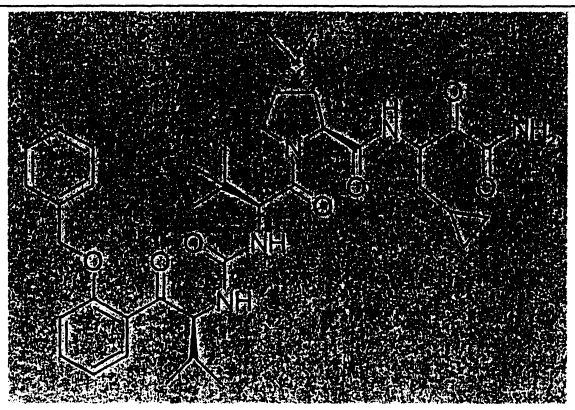
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4087		631	A
4088		668	A
4089		588	A

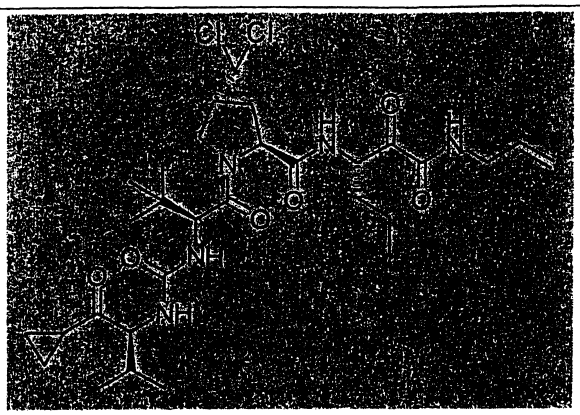
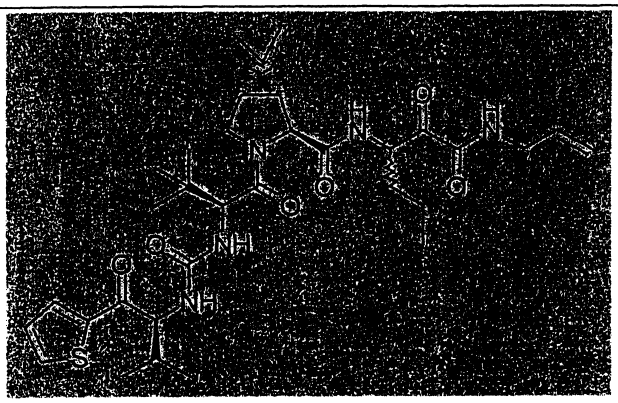
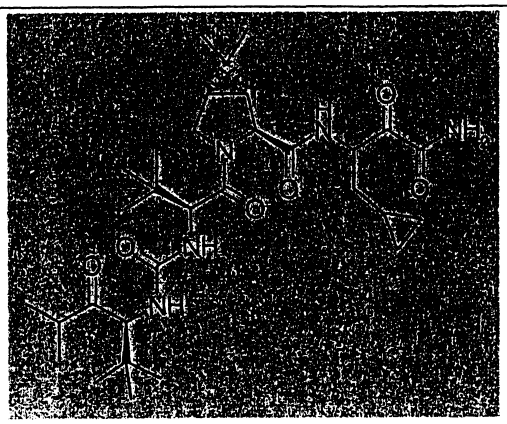
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4090		693	A
4091		602	A
4092		674	A

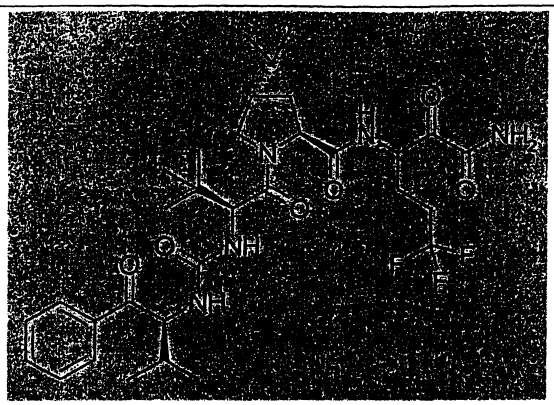
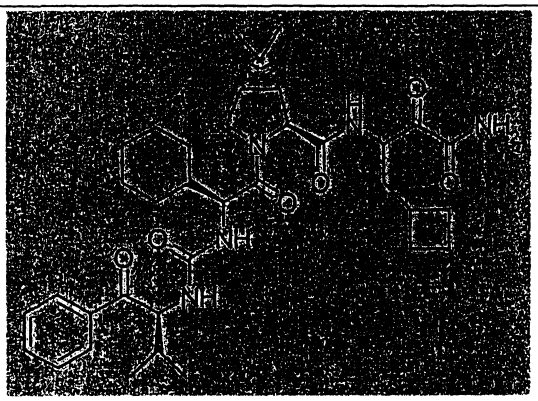
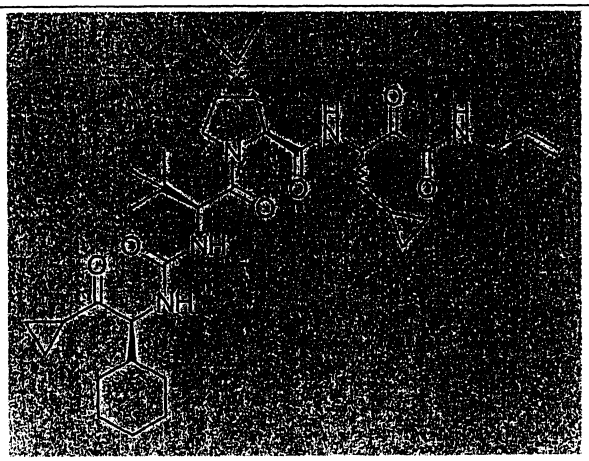
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4093		656	A
4094		640	A
4095		611	A

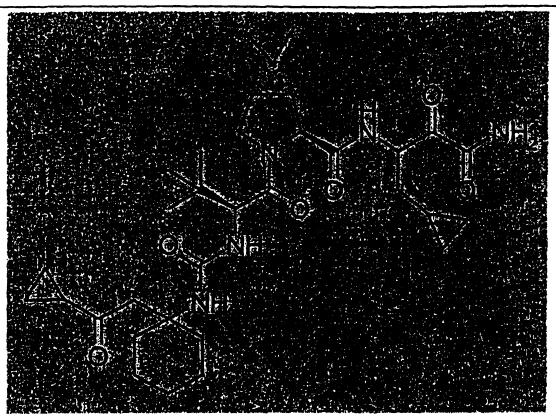
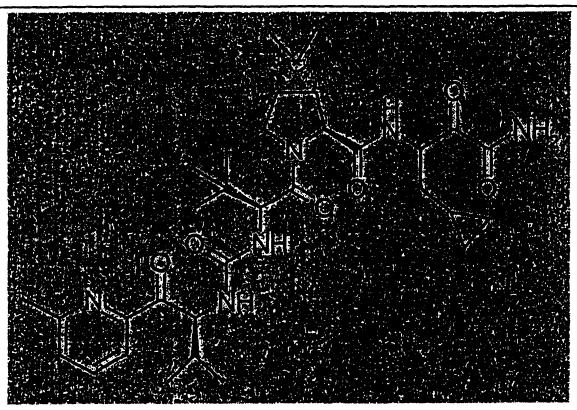
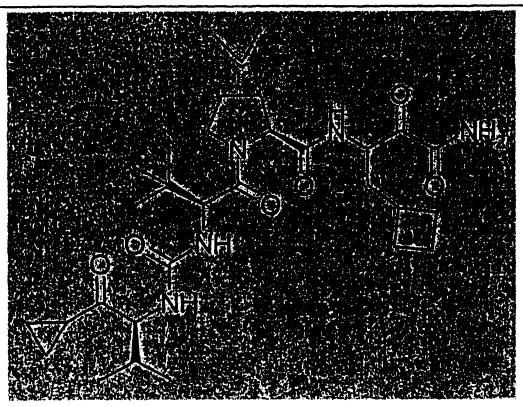
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4096		625	A
4097		652	A
4098		601	A

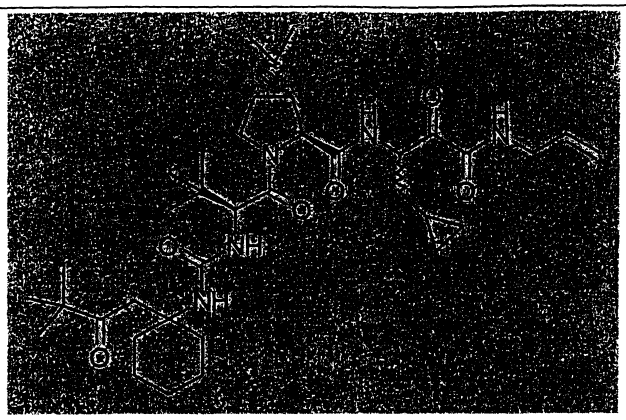
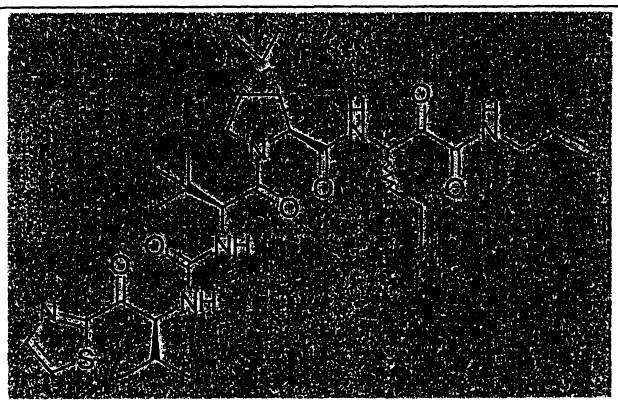
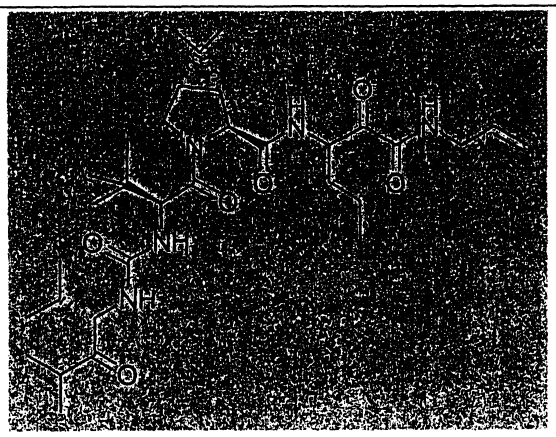
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4099		670	A
4100		690	A
4101		639	A

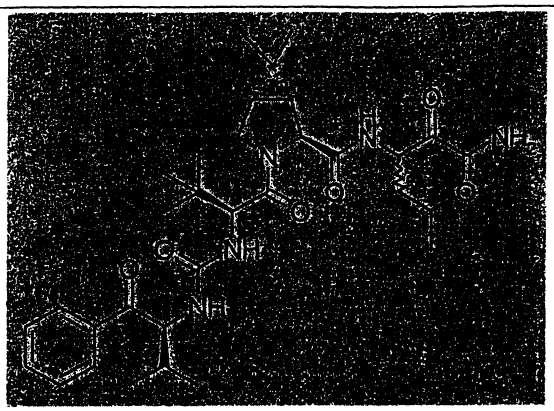
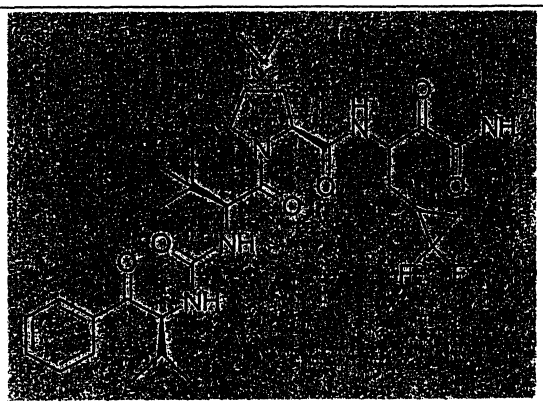
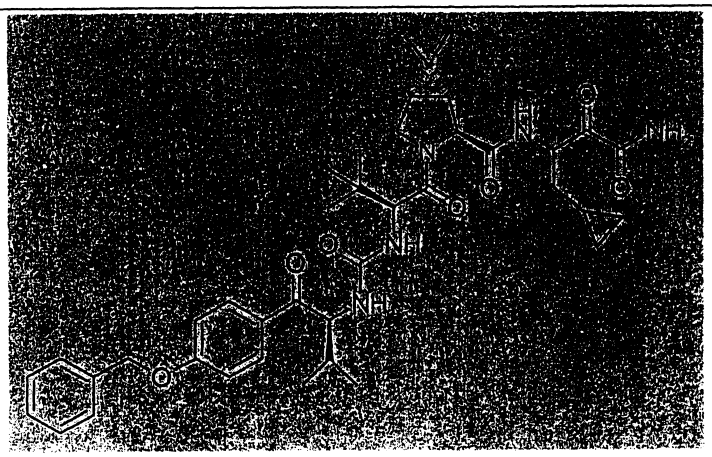
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4102		638	A
4103		602	A
4104		716	A

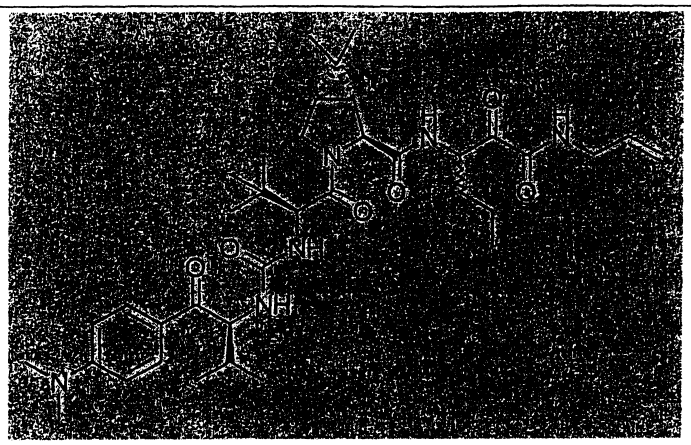
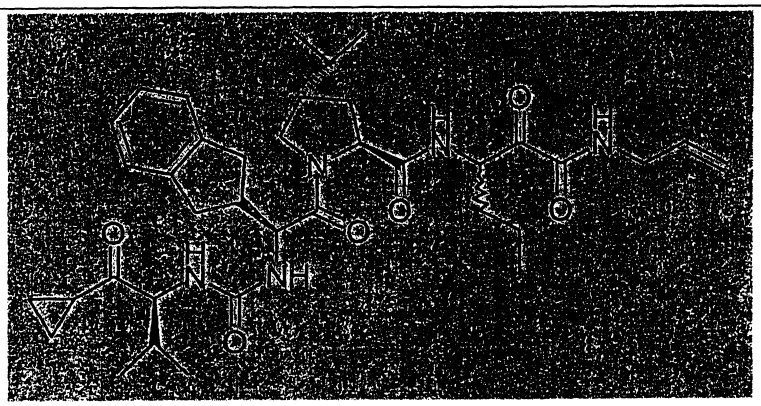
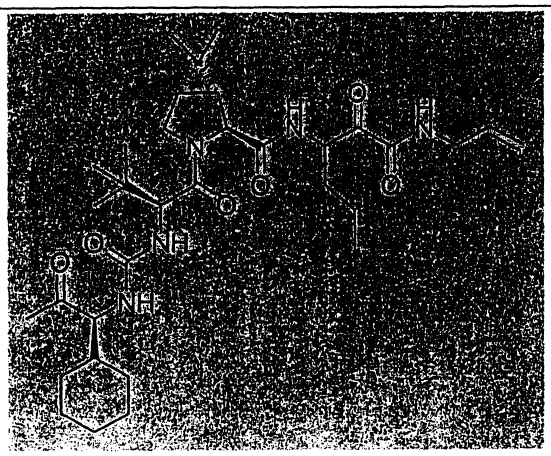
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4105		643	A
4106		644	A
4108		590	A

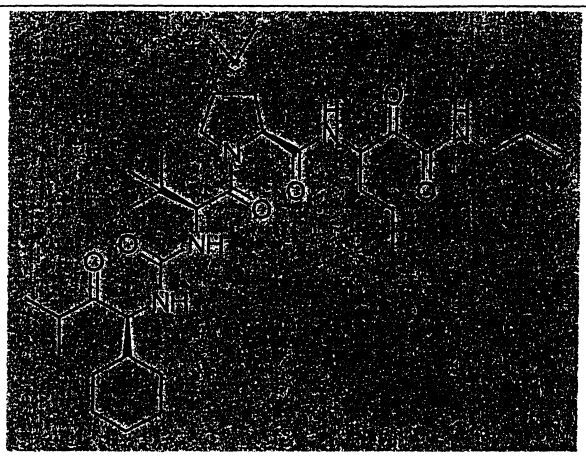
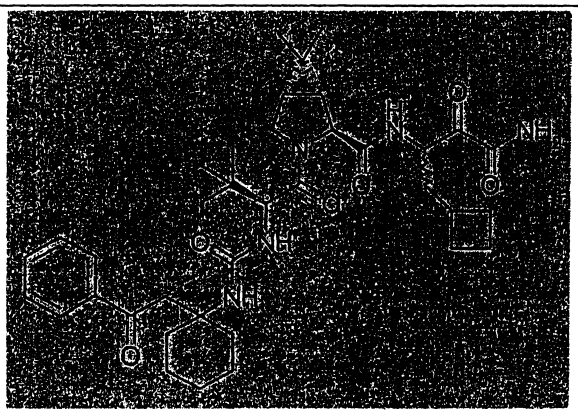
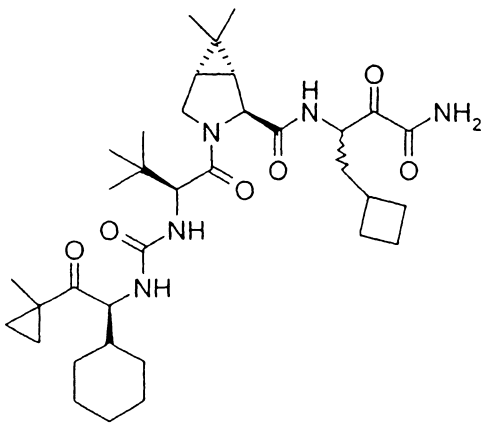
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4109		652	A
4110		650	A
4111		654	A

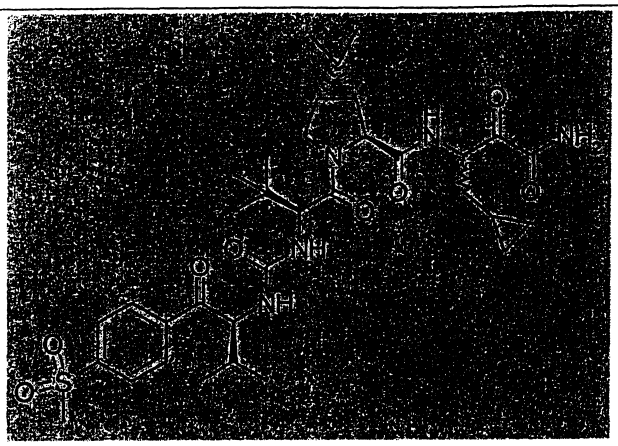
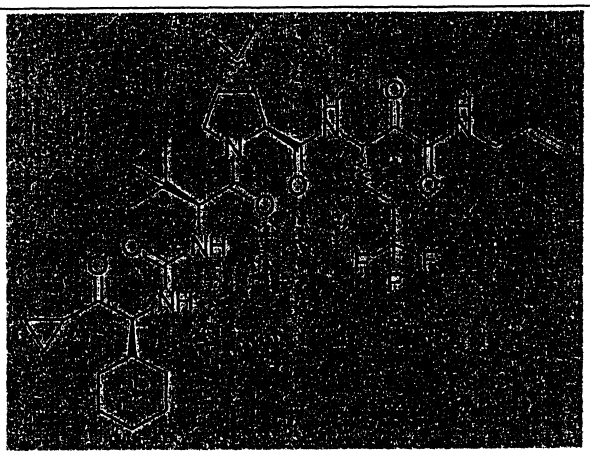
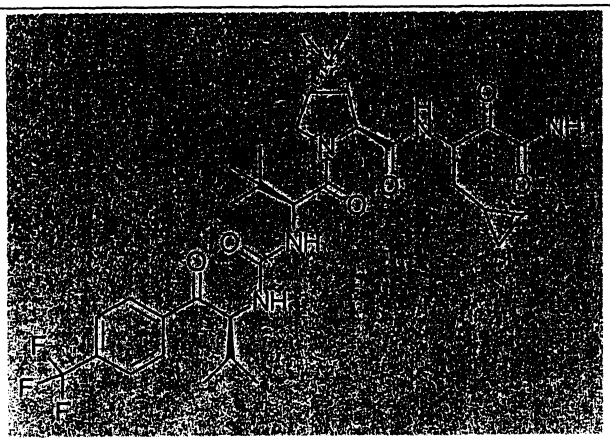
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4112		614	A
4113		625	A
4114		588	A

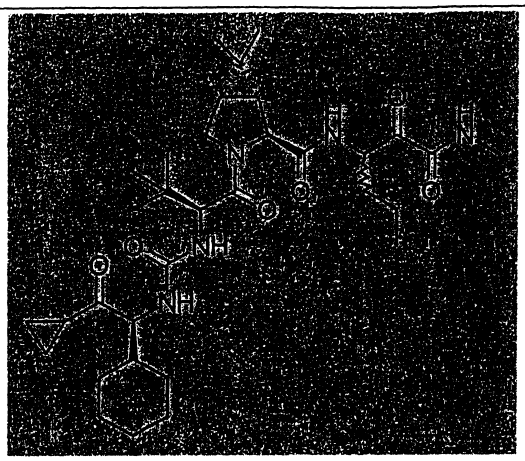
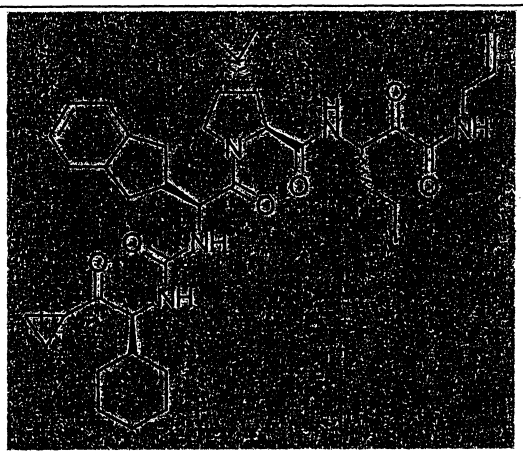
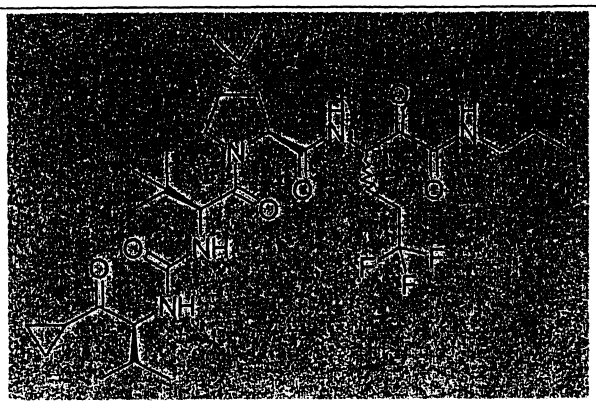
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4115		670	A
4117		645	A
4118		604	A

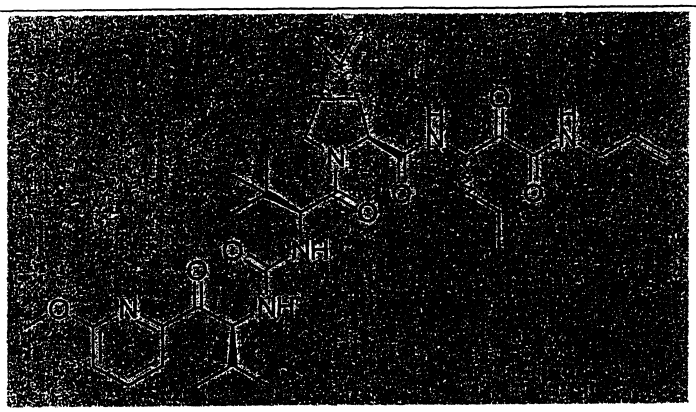
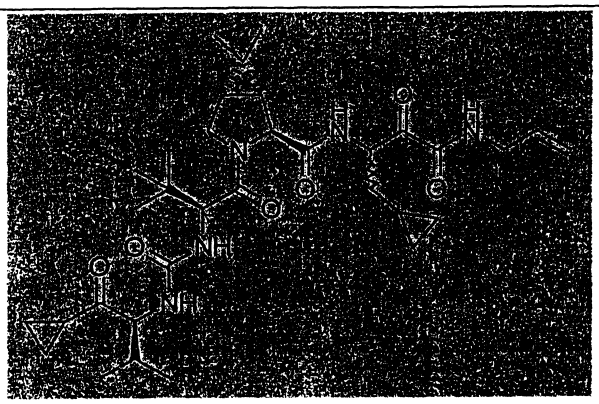
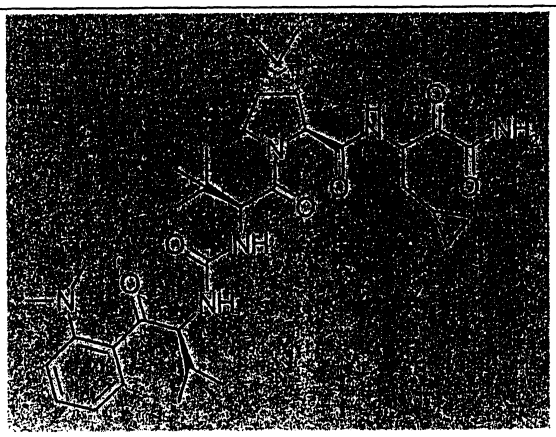
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4119		598	A
4120		646	A
4121		716	A

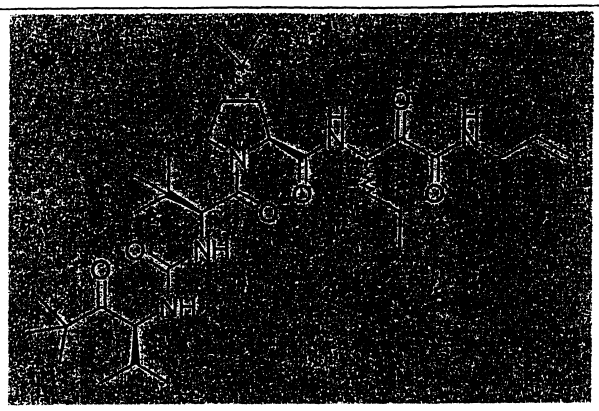
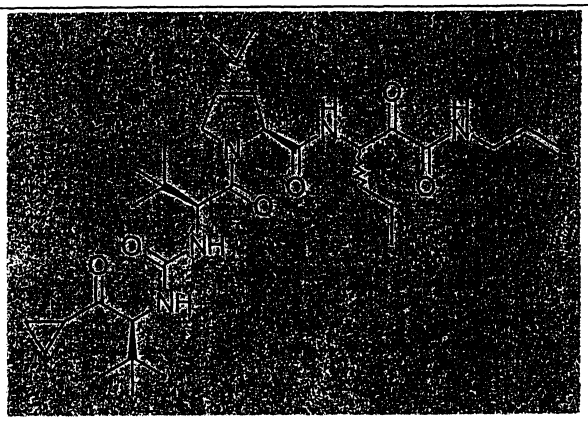
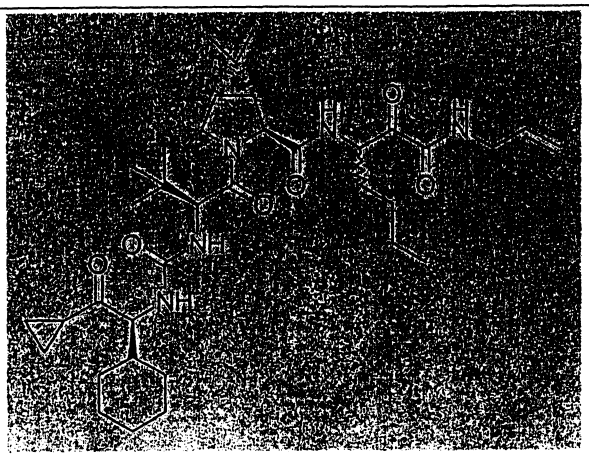
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4122		681	A
4123		662	A
4124		616	A

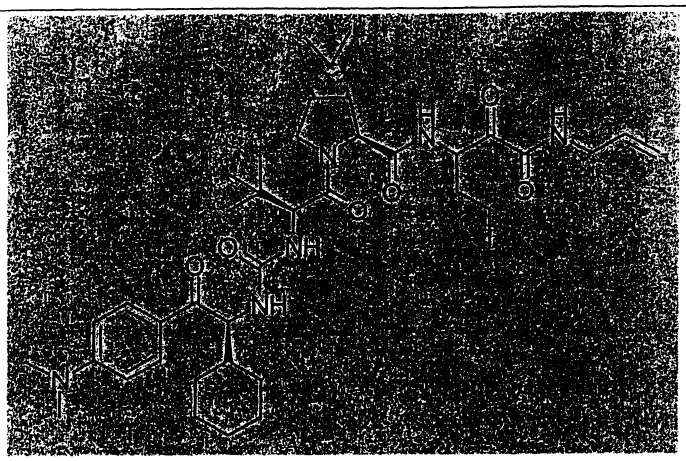
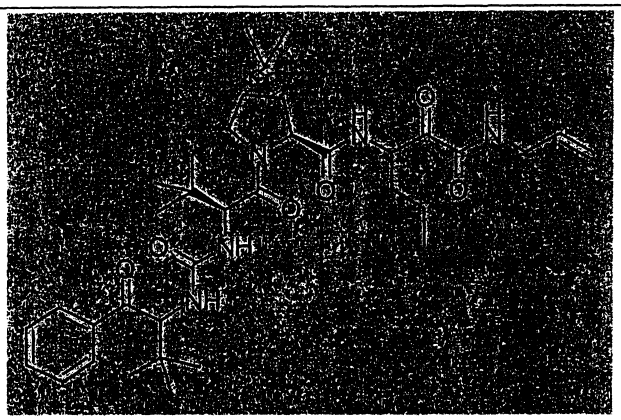
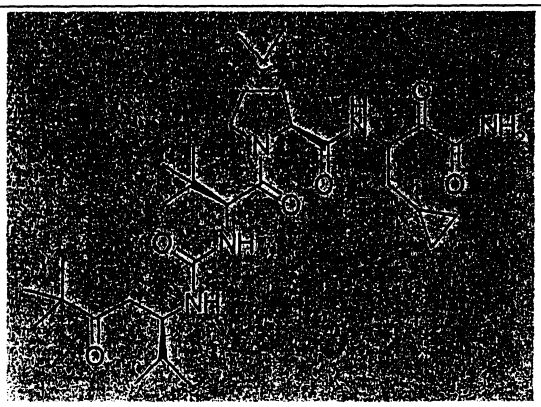
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4125		644	A
4126		664	A
4127		642	A

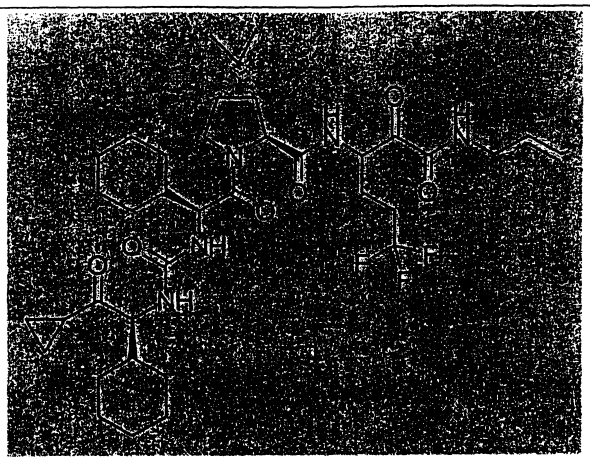
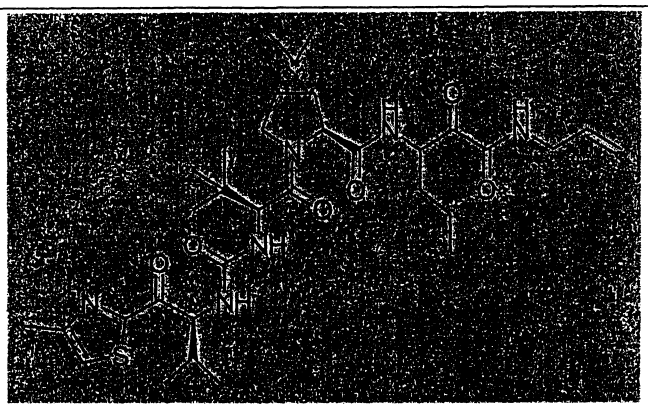
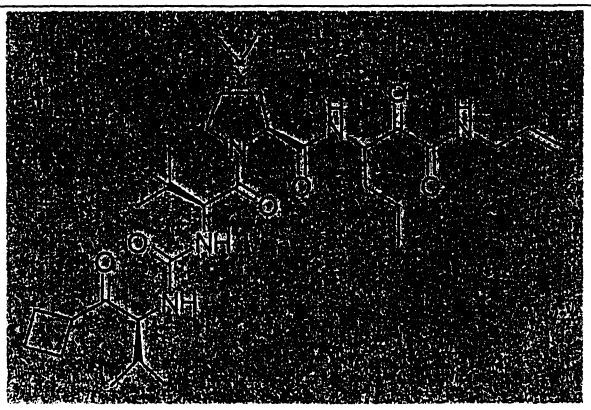
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4128		688	A
4129		696	A
4130		678	A

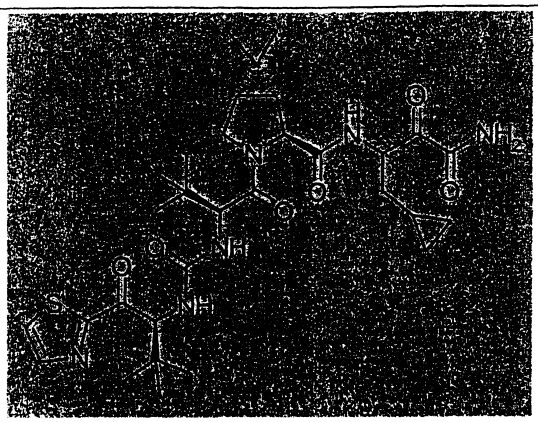
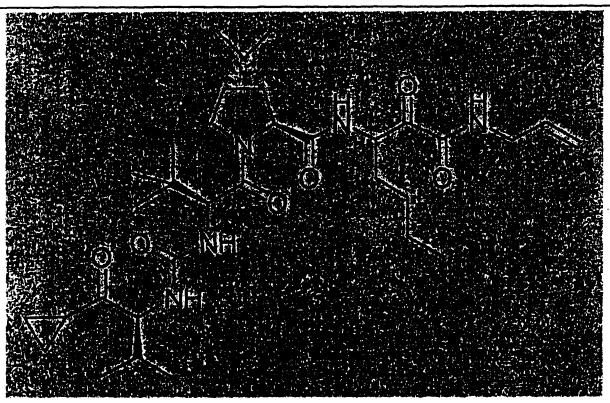
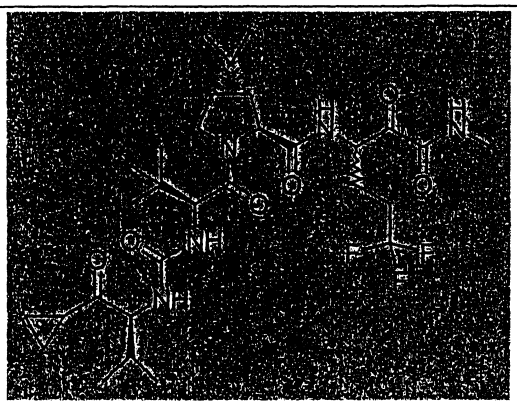
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4131		616	A
4132		702	A
4133		658	A

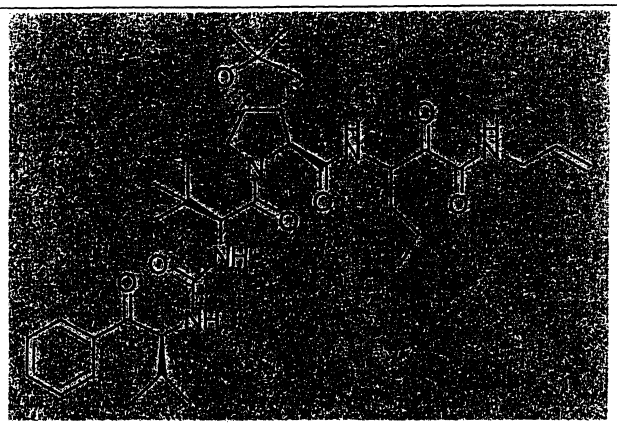
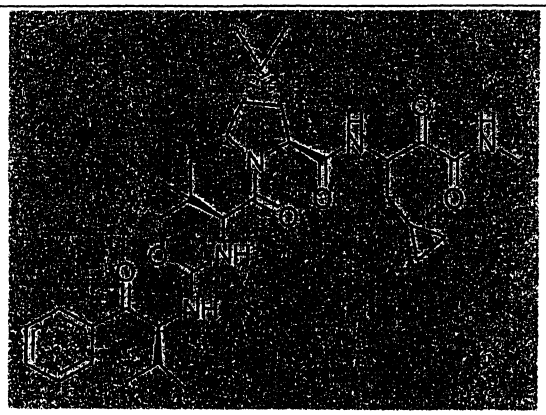
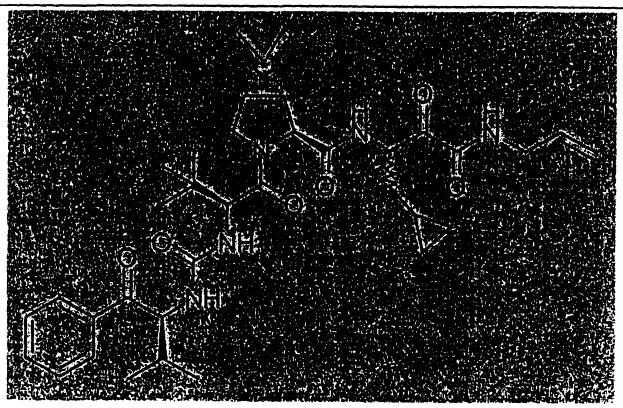
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4134		669	A
4135		614	A
4136		653	A

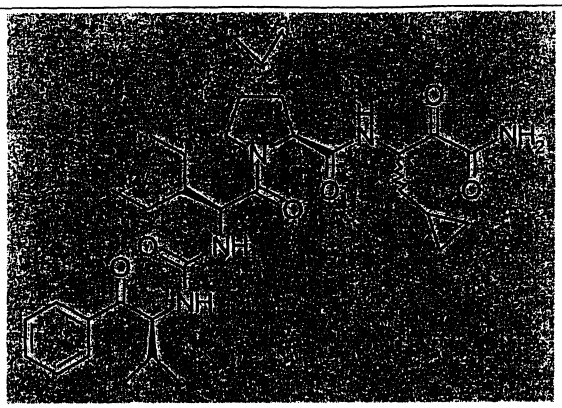
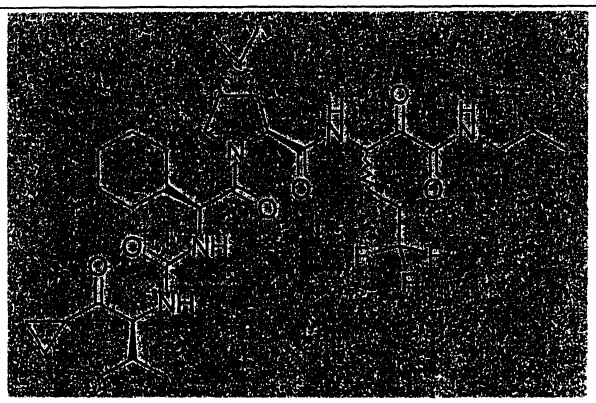
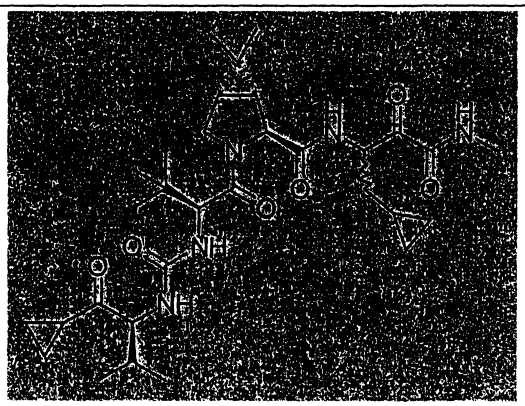
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4137		618	A
4138		616	A
4139		656	A

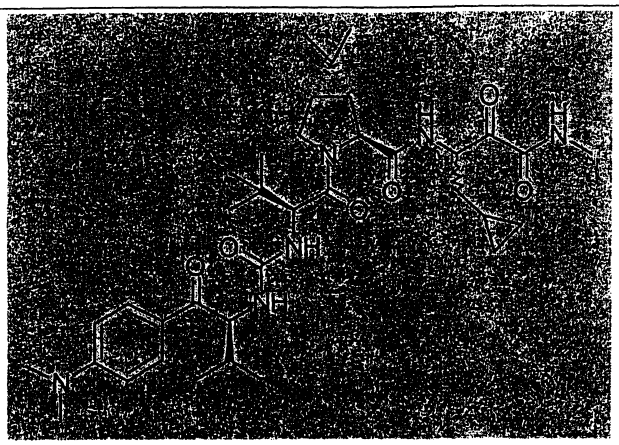
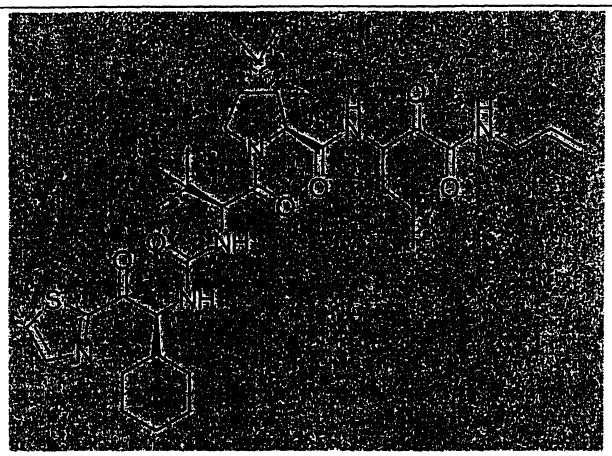
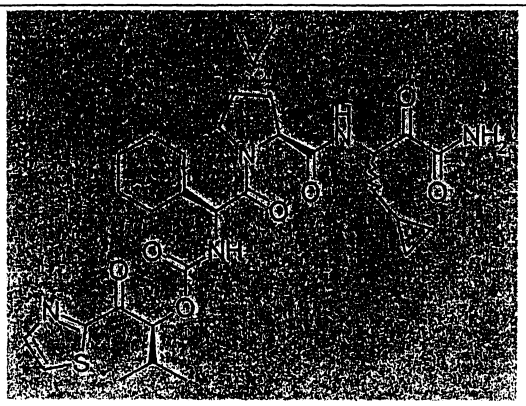
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4140		721	A
4141		652	A
4143		604	A

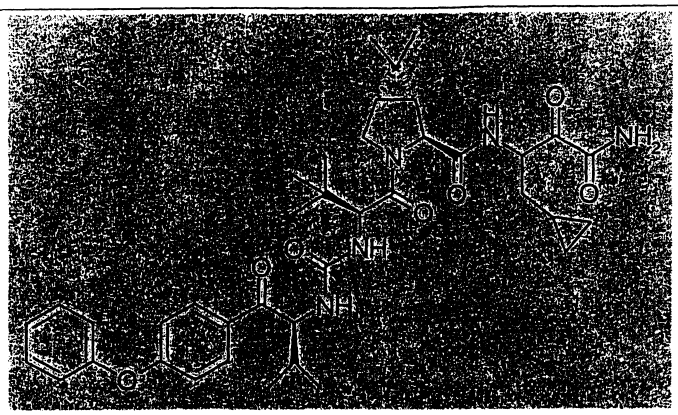
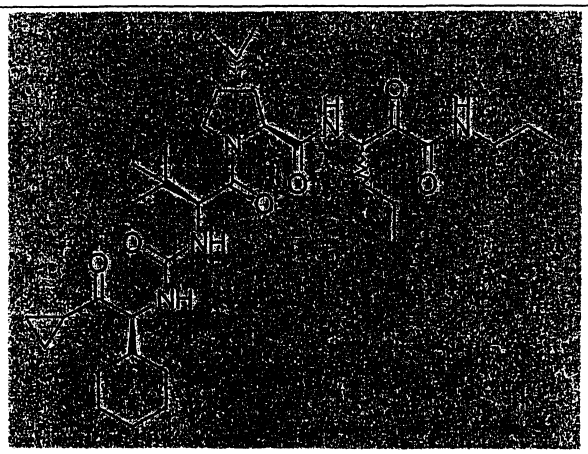
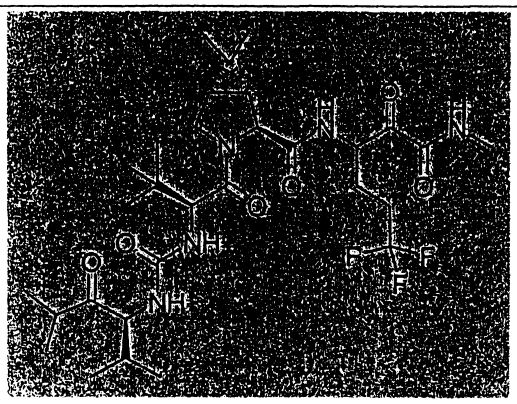
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4144		722	A
4145		659	A
4146		616	A

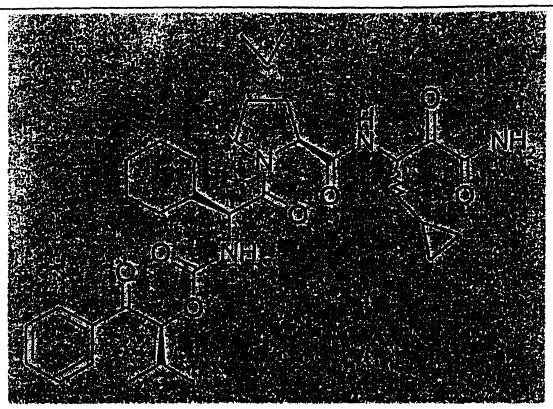
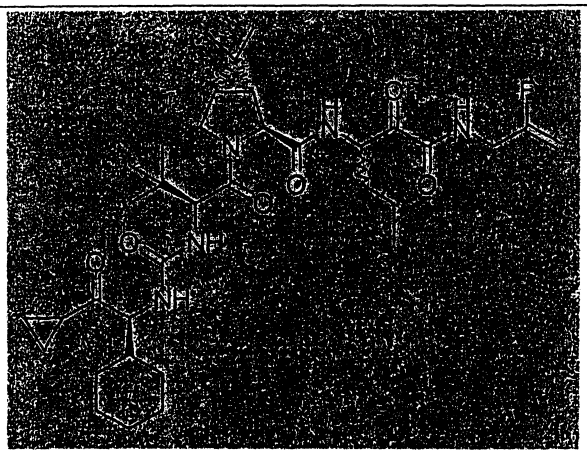
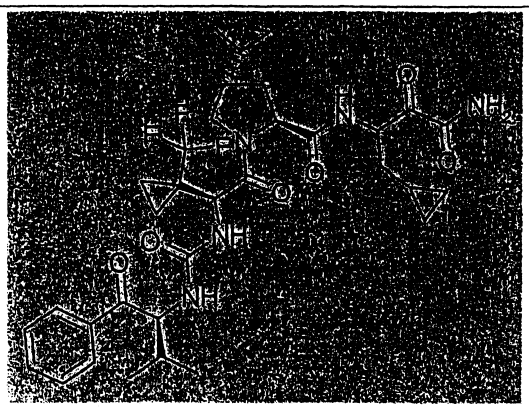
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4148		631	A
4149		616	A
4150		630	A

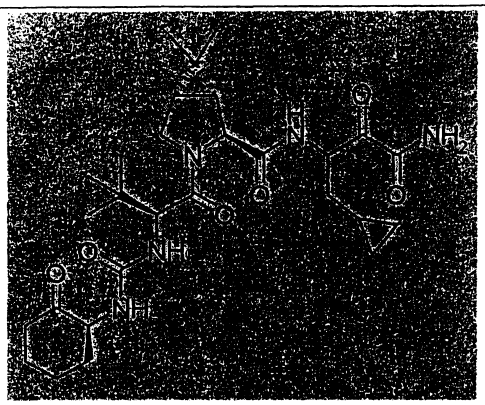
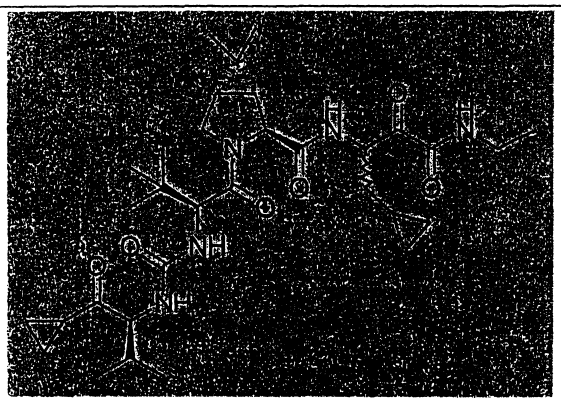
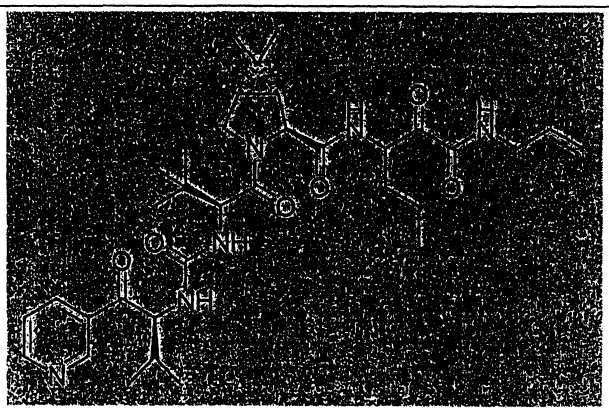
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4151		668	A
4152		624	A
4153		650	A

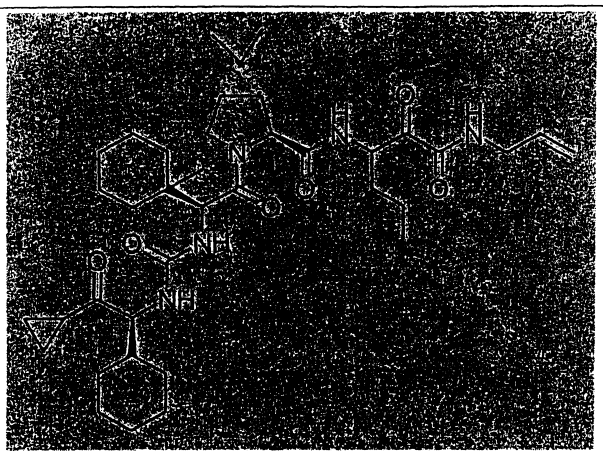
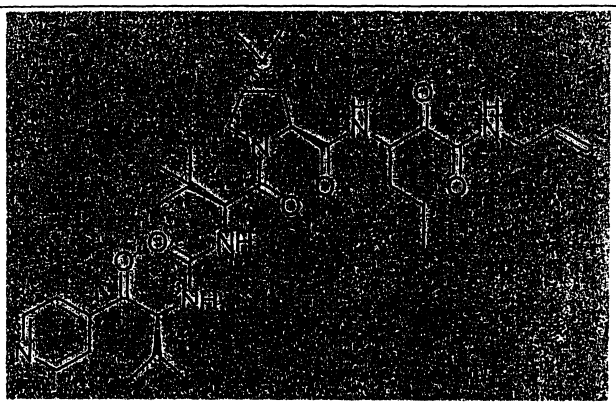
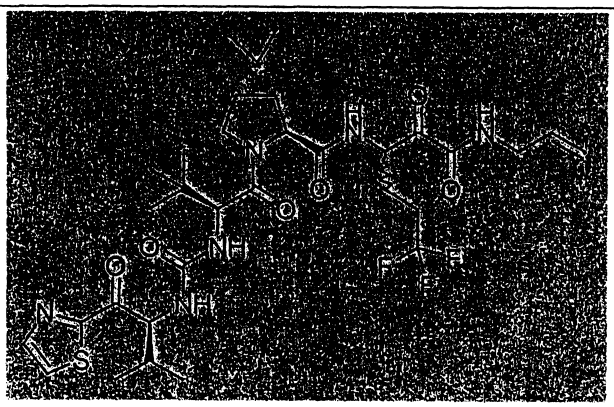
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4154		624	A
4155		684	A
4156		588	A

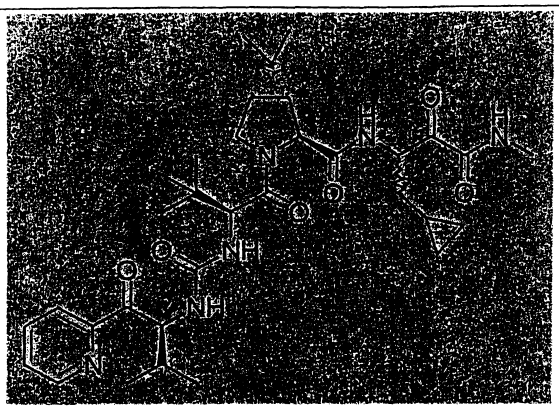
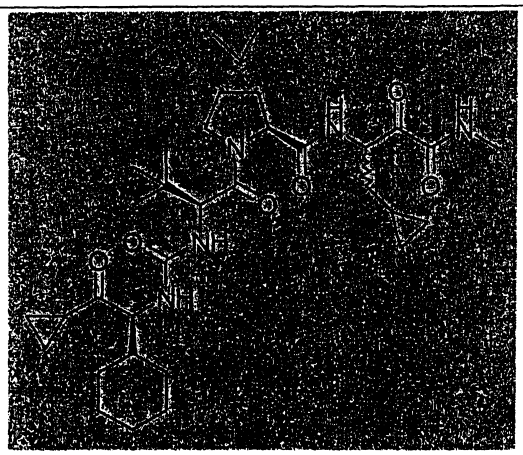
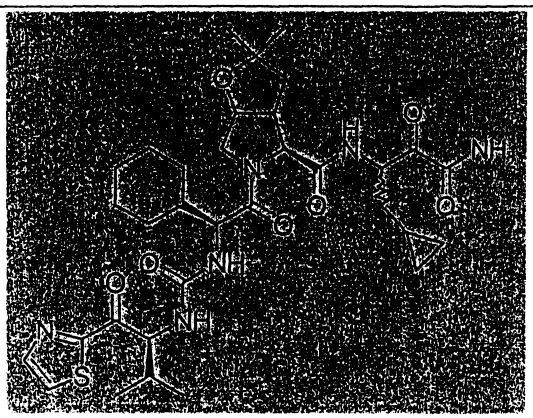
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4157		667	A
4158		685	A
4159		644	A

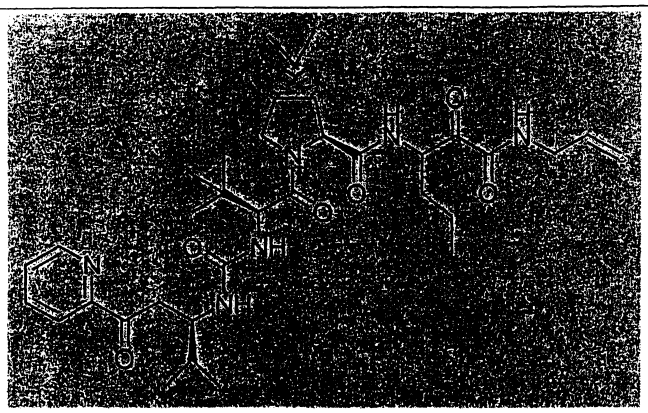
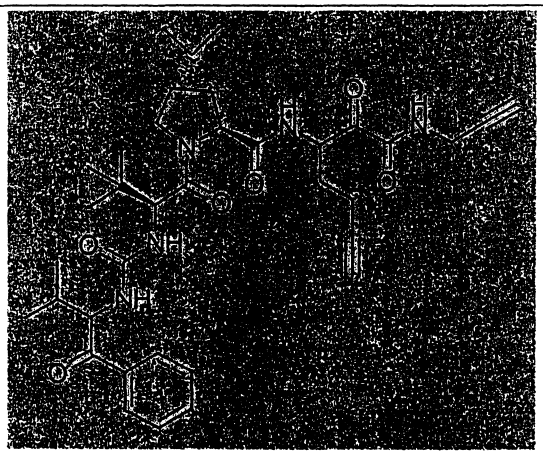
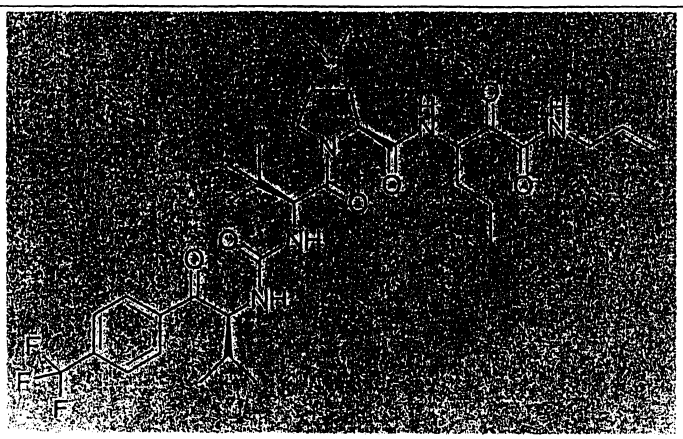
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4160		702	A
4161		644	A
4162		632	A

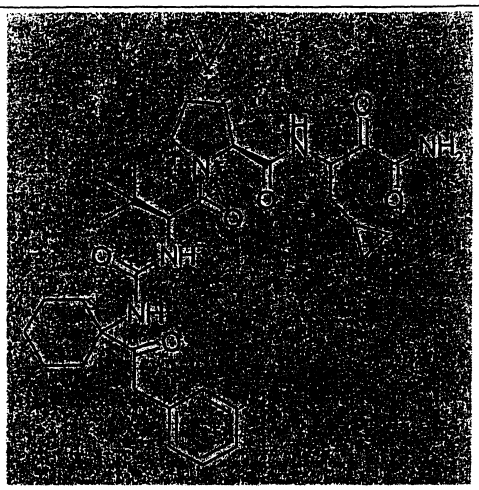
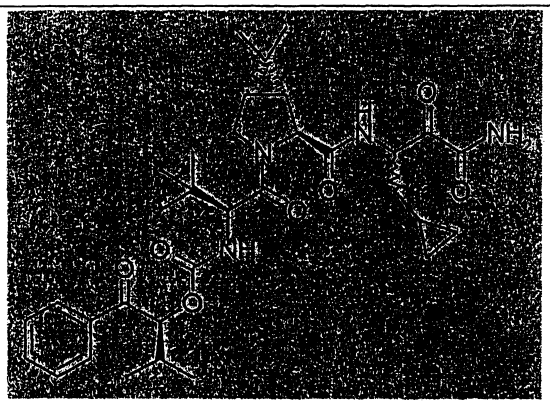
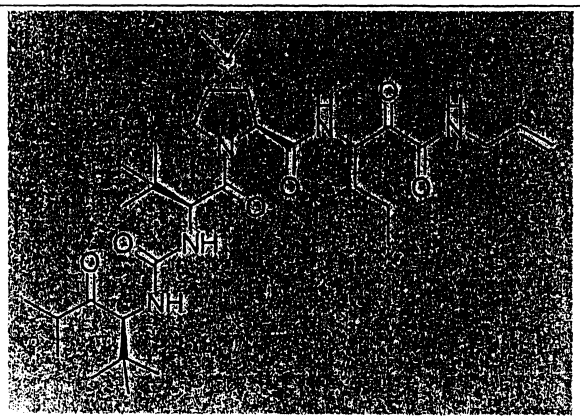
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4163		637	A
4164		660	A
4165		662	A

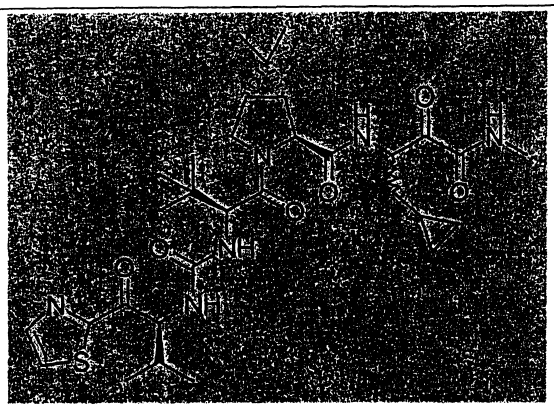
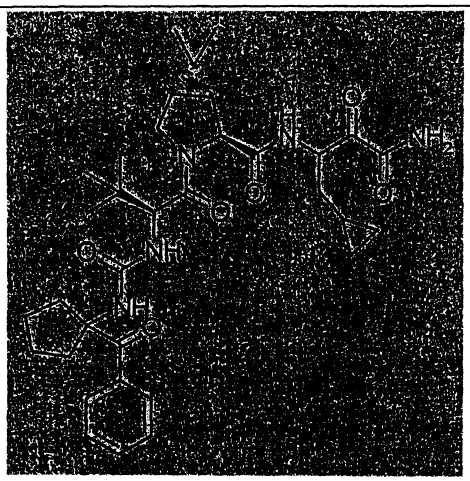
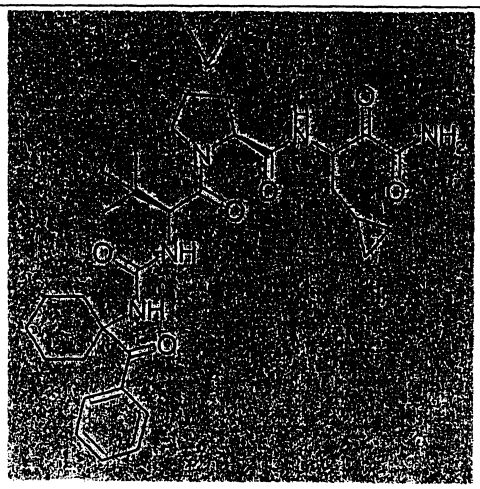
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4166		546	A
4167		602	A
4168		639	A

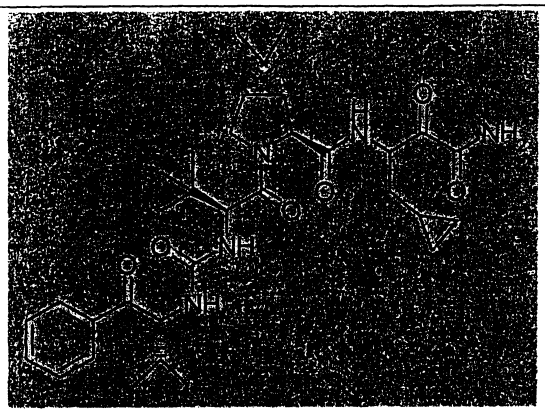
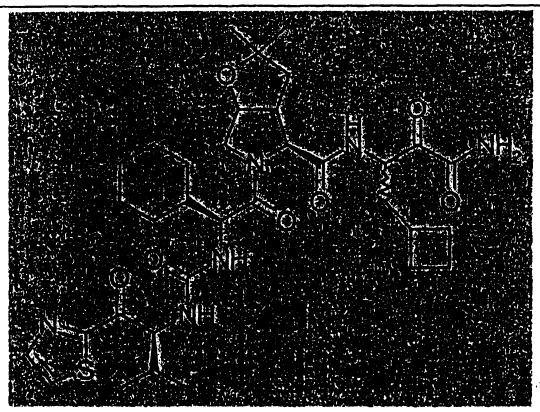
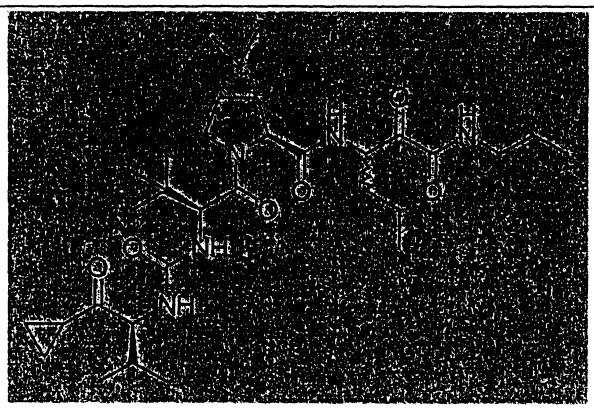
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4169		682	A
4170		639	A
4171		699	A

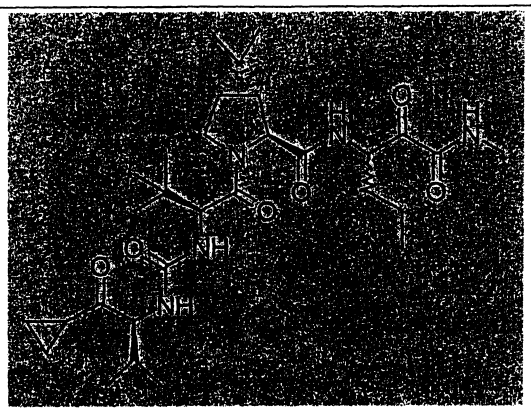
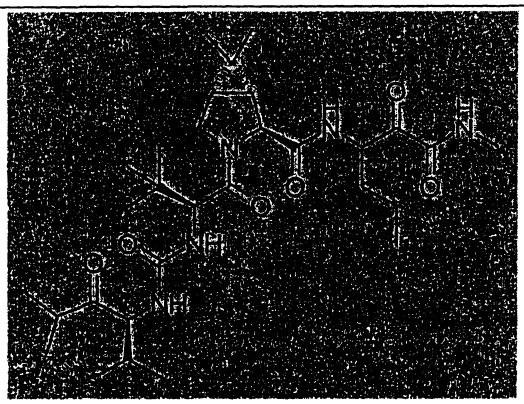
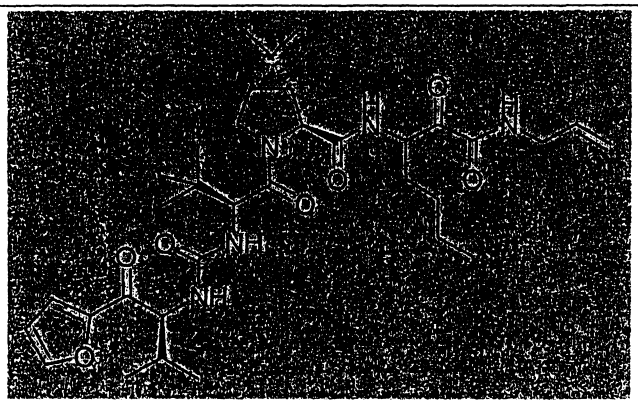
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4172		625	A
4173		628	B
4174		673	B

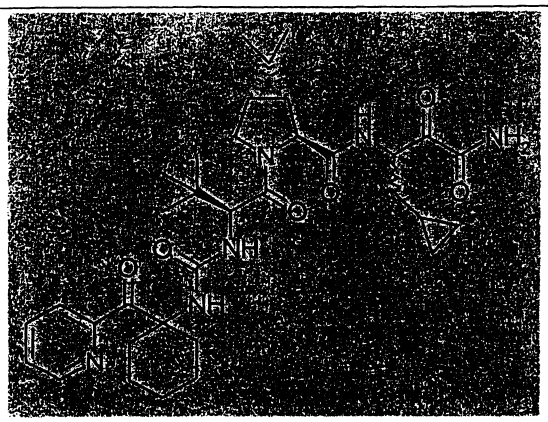
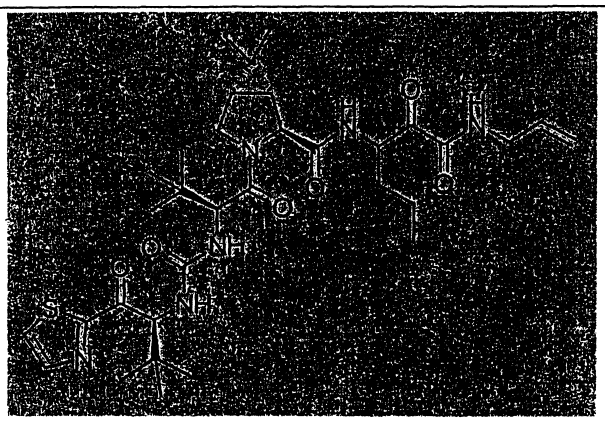
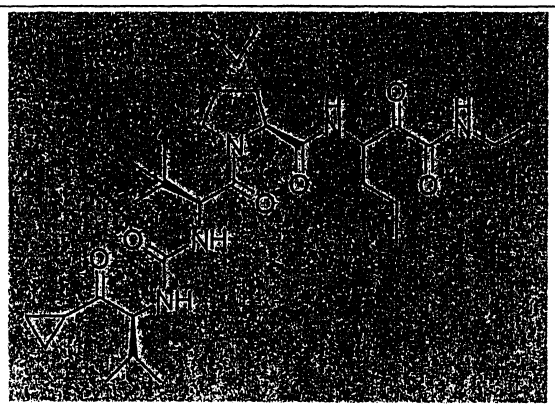
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4175		653	B
4176		646	B
4177		706	B

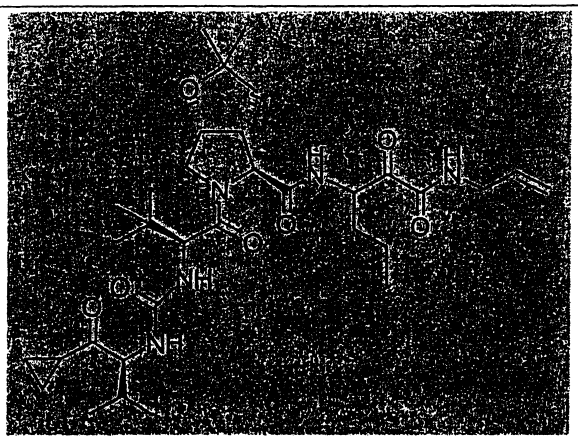
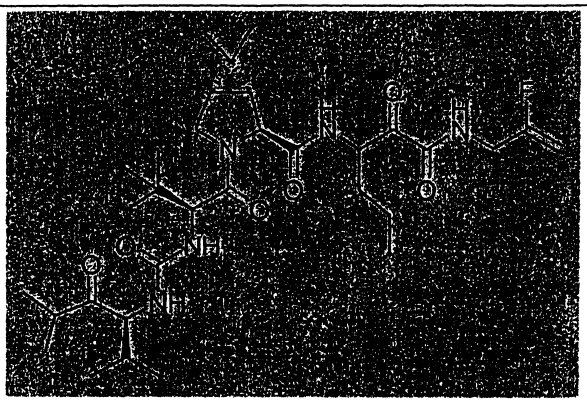
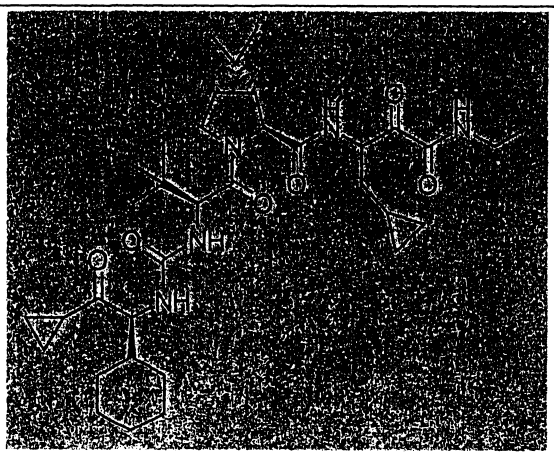
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4178		650	B
4179		611	B
4180		618	B

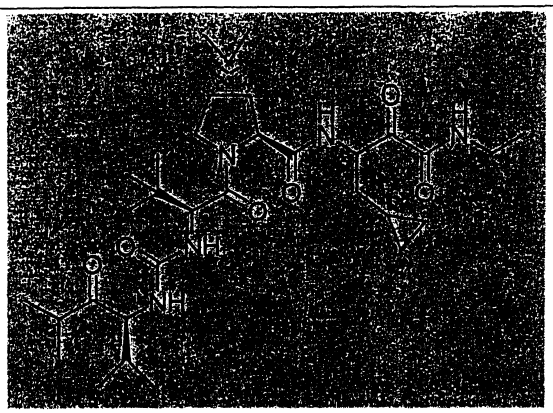
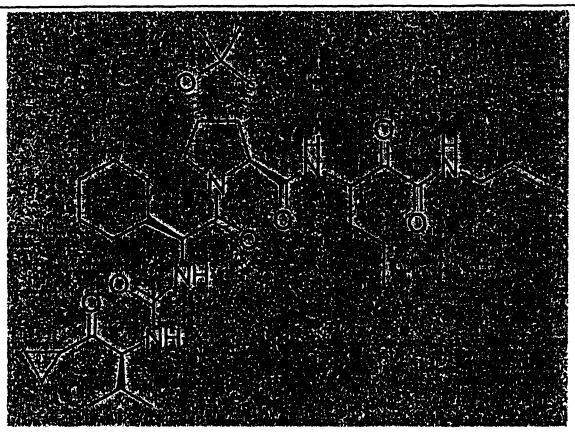
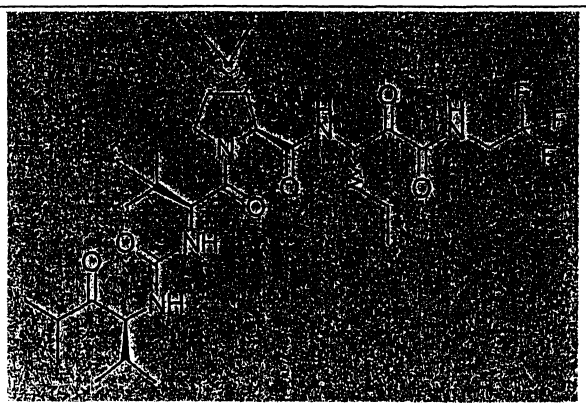
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4181		631	B
4182		622	B
4183		636	B

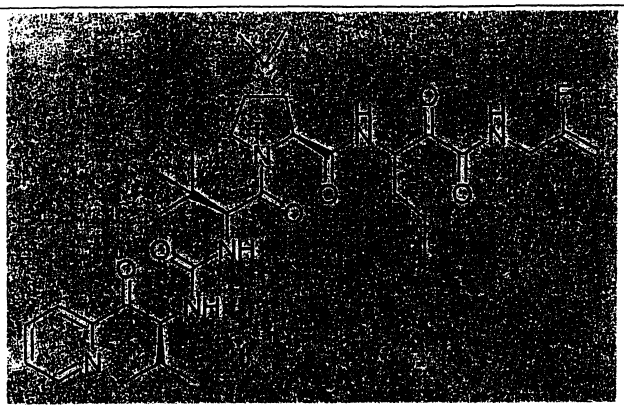
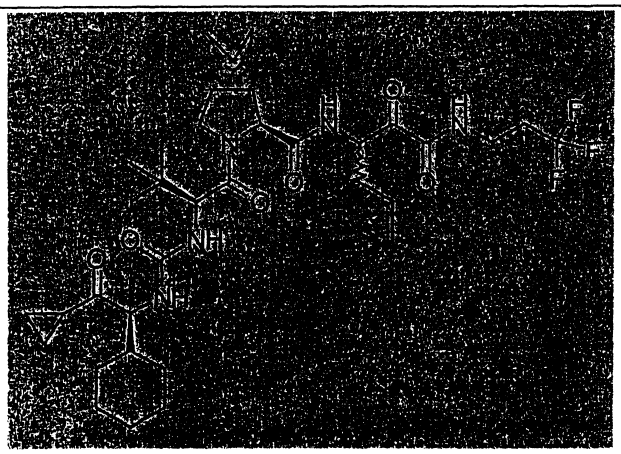
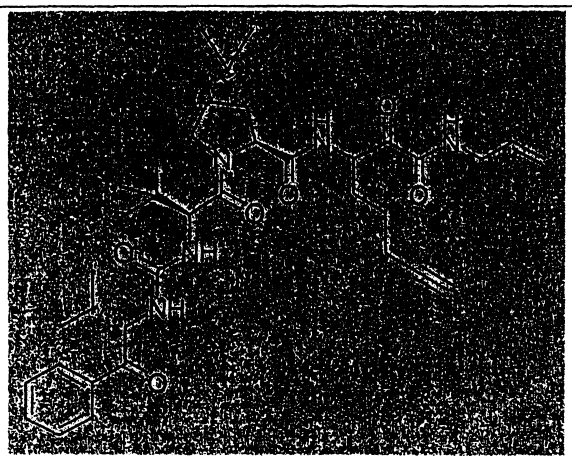
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4184		610	B
4185		687	B
4186		604	B

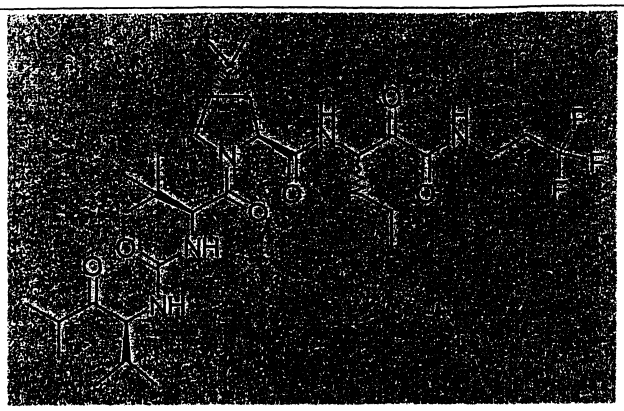
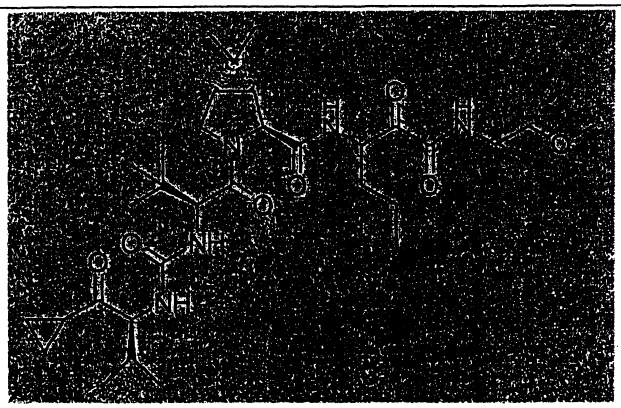
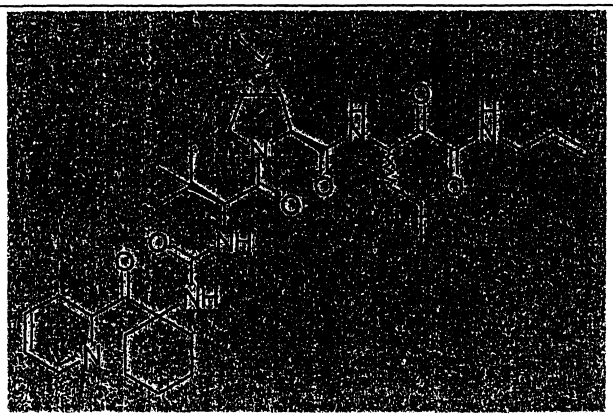
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4187		576	B
4188		578	B
4189		642	B

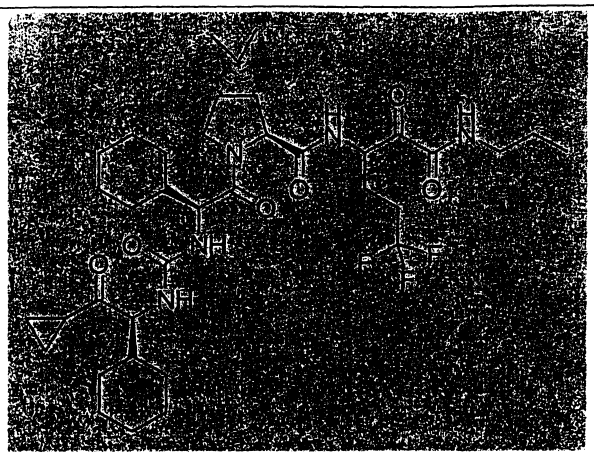
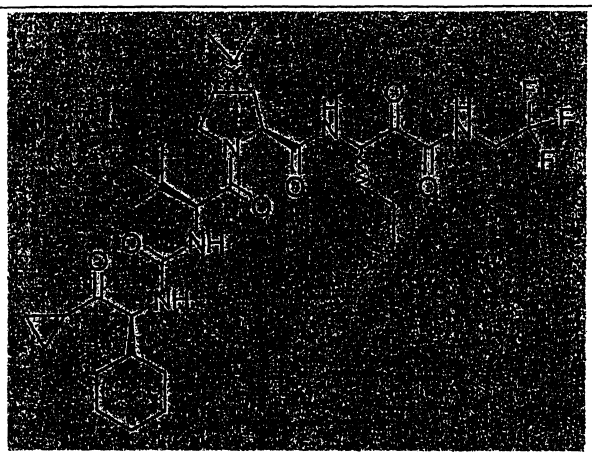
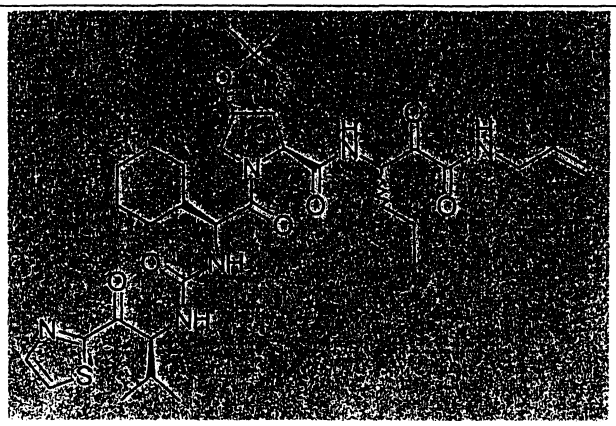
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4190		637	B
4191		659	B
4192		590	B

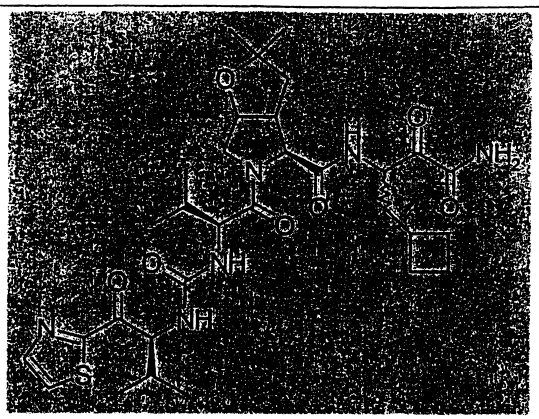
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4193		632	B
4194		622	B
4195		642	B

化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4196		604	B
4197		658	B
4198		646	B

化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4199		657	B
4200		698	B
4201		662	B

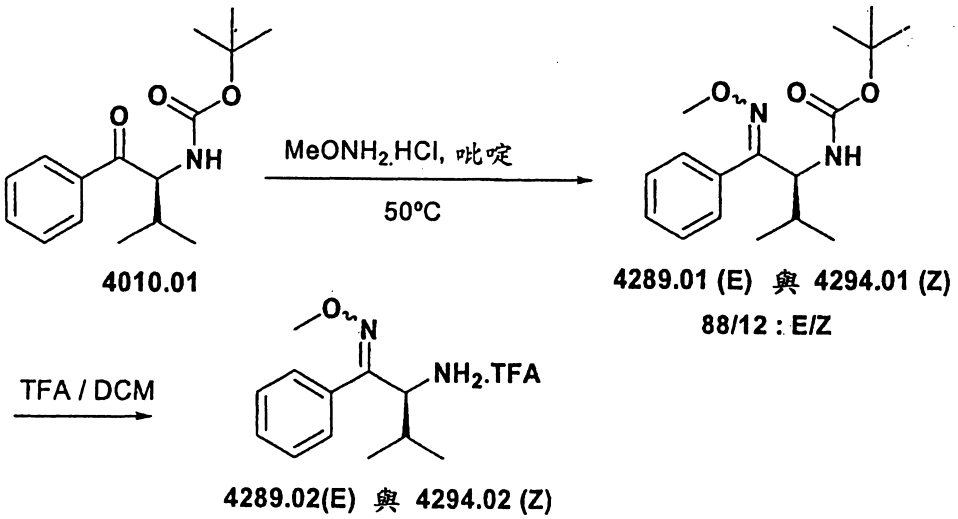
化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4203		660	C
4204		620	C
4205		665	C

化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4206		724	C
4207		684	C
4208		701	C

化合物 #	表 1：酮類	MW	Ki* 範圍
4209		647	C

得自表2之特殊實例之製備

實例XI：式4289與4294化合物之製備



4010.01

4289.01 (E) 與 4294.01 (Z)

88/12 : E/Z

4289.02(E) 與 4294.02 (Z)

步驟1：

於製備實例III之步驟1中製成之酮4010.01(2毫莫耳，554毫克)在吡啶(10毫升)中之室溫溶液內，添加O-甲基羥胺鹽酸鹽(2當量，4毫莫耳，334毫克)。將所形成之混合物加熱至50℃，歷經18小時。18小時後，TLC顯示無起始物質與稍微較不極性產物，故使反應物於真空下濃縮，以移除吡啶。使所形成之白色漿液溶於DCM中，並以HCl 1.0 N(10毫升)洗

滌。然後，將DCM層以$CuSO_4$飽和水溶液及鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉HPFC Biotage 25+M. HPFC, 己烷中之3% (EtOAc) 至12% (EtOAc) 純化，提供2種異構物**4289.01與4294.01**，呈80/20 E/Z比例。

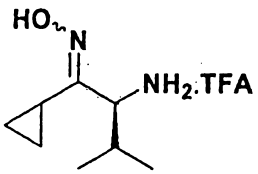
步驟2

於CH_2Cl_2 (3毫升) 中之**4294.01** (60毫克) 內，在N_2及室溫下，添加TFA (1毫升)。將反應物於室溫下攪拌20分鐘，並濃縮至乾涸，及在高真空下放置過夜。獲得40毫克產物**4294.02**。將相同程序應用至另一種異構物**4289.01**，以產生胺鹽**4289.02**。

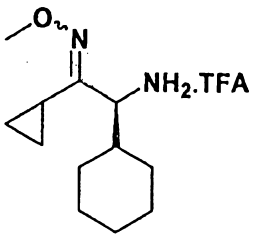
步驟3：

表2中之HCV抑制劑**4294與4289**，係按照製備標的化合物之一般圖式**方法D**，使用胺鹽**4294.02與4289.02**，及其相應異氰酸酯或胺基甲酸4-硝基苯酯製成。

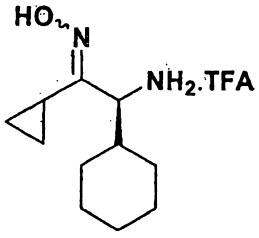
實例XII：式4291.02, 4297.02及4.290.02化合物之製備



4291.02 (E與Z)



4297.02 (E與Z)

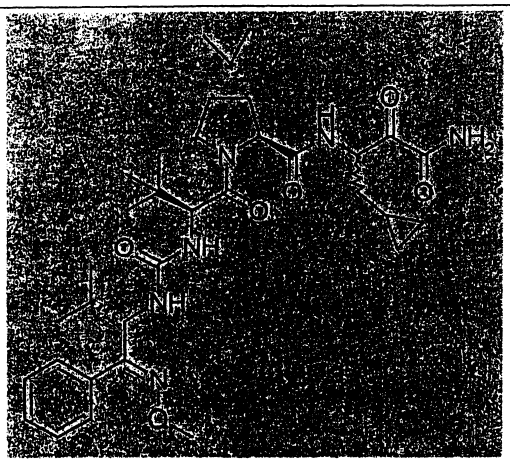
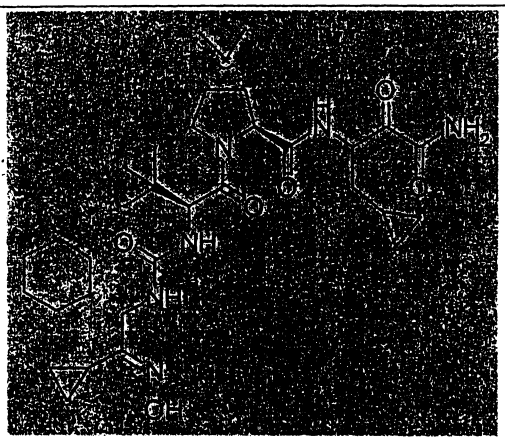
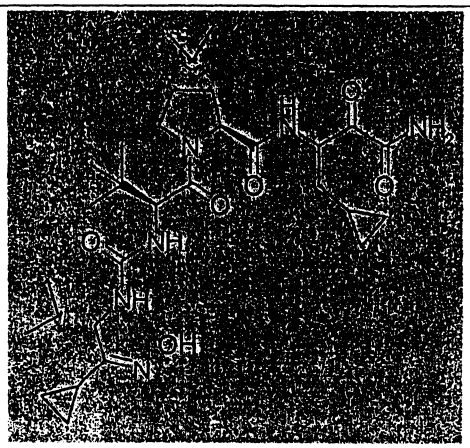


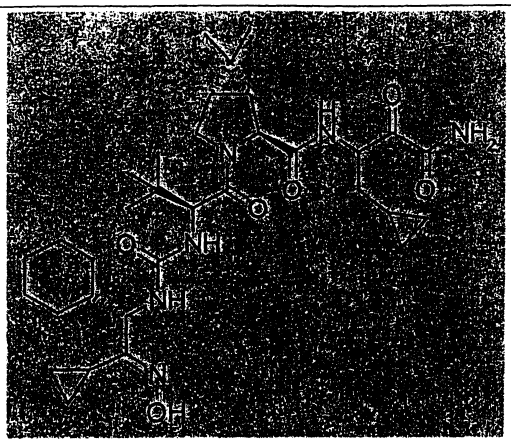
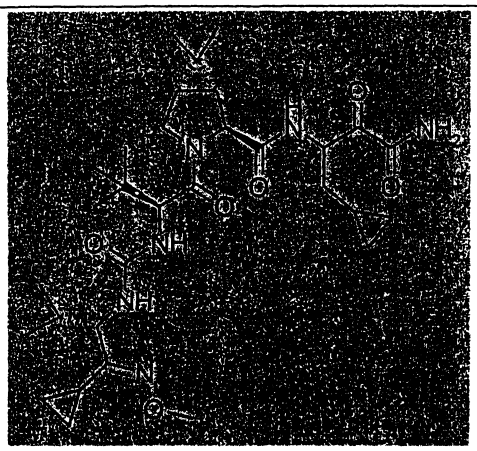
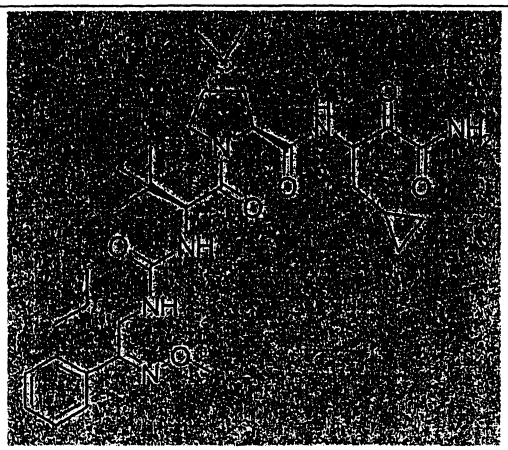
4290.02 (E與Z)

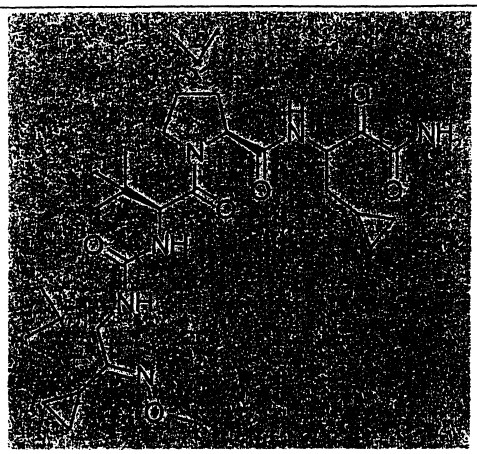
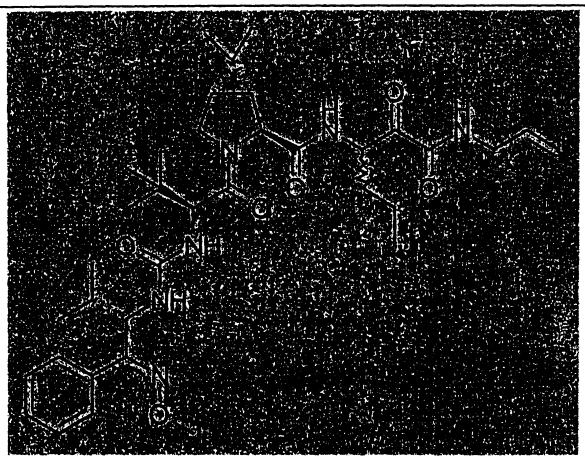
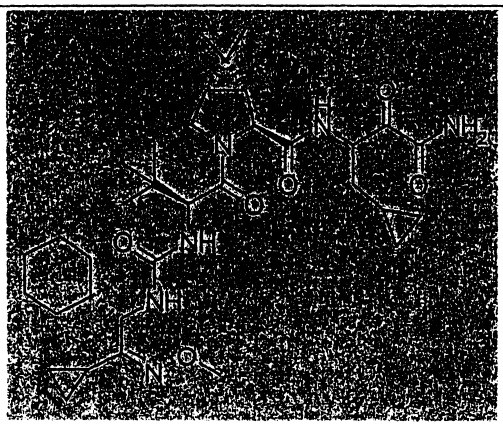
式**4291.02, 4297.02及4290.02**胺鹽係根據製備實例**XI**之**步驟1與2**，經由以甲基羥胺鹽酸鹽置換O-甲基羥胺鹽酸鹽，並以製備實例**VII**之相應(L)環己基甘胺酸酮**4019.03**與相應之(L)纈胺酸酮置換酮**4010.01**而製成。

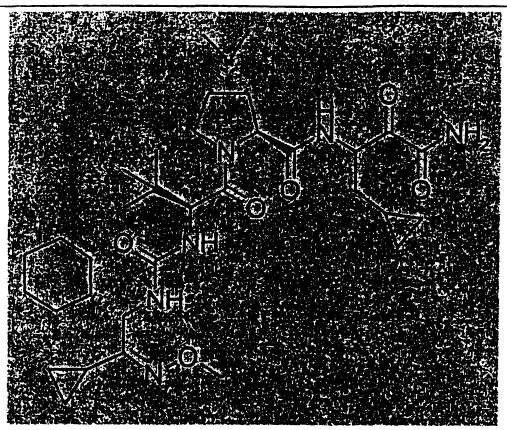
表2中之HCV抑制劑**4290, 4291, 4292, 4293, 4295, 4297及4298**，

係按照製備標的化合物之一般圖式**方法D**，使用胺鹽**4291.02, 4297.02及4290.02**，以及其相應之異氰酸酯或胺基甲酸4-硝基苯酯製成。

化合物 #	表2：肟類	MW	Ki* 範圍
4289		639	A
4290		629	A
4291		589	B

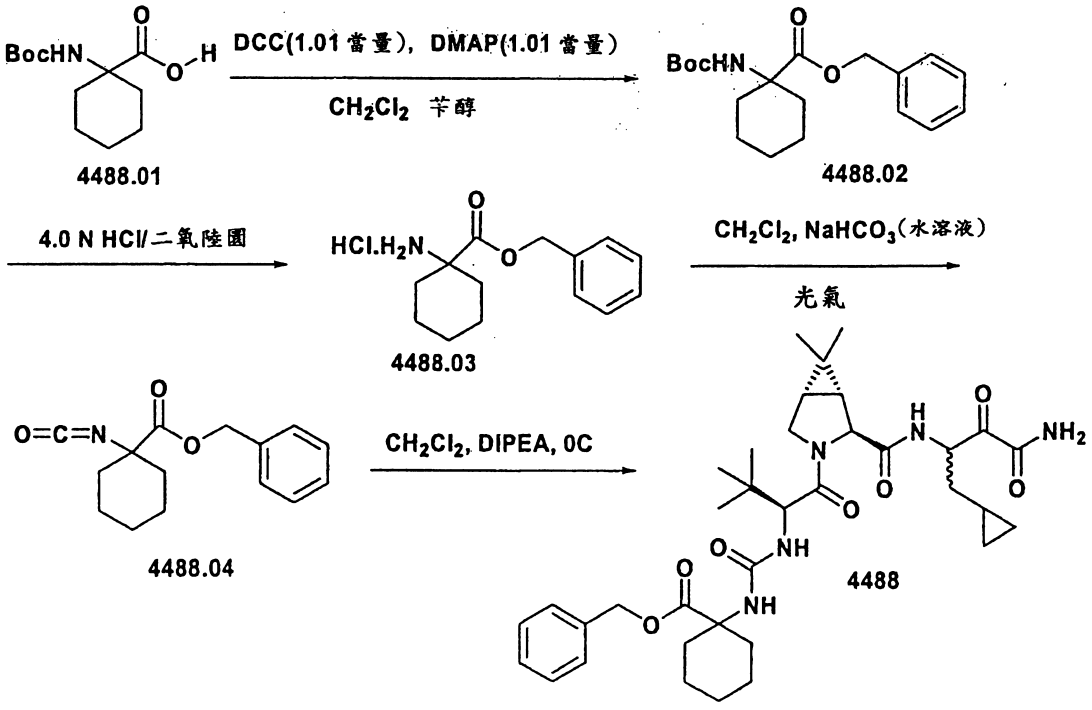
化合物 #	表 2：肪類	MW	Ki* 範圍
4292		629	B
4293		603	B
4294		639	B

化合物 #	表 2：肪類	MW	Ki* 範圍
4295		603	B
4296		667	B
4297		643	B

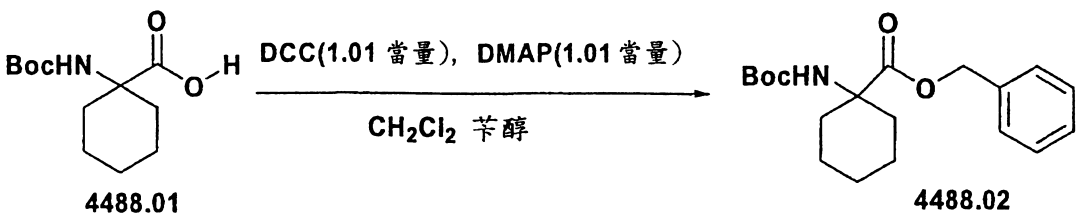
化合物 #	表 2：肟類	MW	Ki* 範圍
4298		643	B

得自表3之特殊實例之製備

實例XIII：式4488化合物之製備：

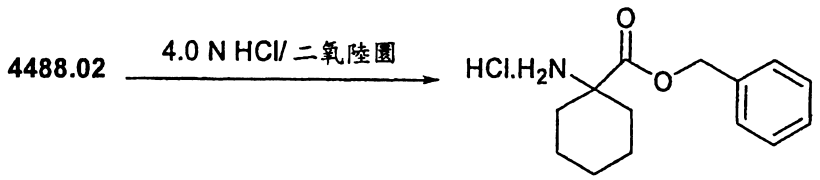


步驟1：



於 Boc-1-胺基-環己烷羧酸 **4488.01** (3 克，13.38 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (30 毫升) 中之室溫溶液內，添加苄醇 (3 當量，4 毫升)、DMAP (1.01 當量，1.65 克) 及 DCC (DCM 中之 1.0M 溶液，1.01 當量，13.5 毫升)。將反應物於室溫下攪拌 48 小時。藉過濾移除不溶性物質，並使粗製物濃縮至乾涸。使殘留物藉急驟式層析純化 (己烷中之 5% 至 10% EtOAc，Biotage 40M)。純化獲得 **4488.02** (3.64 克)。(M+H) = 334.

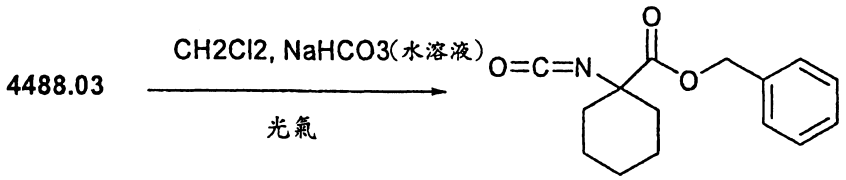
步驟 2：



4488.03

於 **4488.02** (3.6 克，10.8 毫莫耳) 之室溫溶液中，添加 100 毫升二氧陸圜中之 4.0 N HCl 溶液。將反應物於室溫下攪拌 1 小時，然後 18 小時，發現完成。18 小時後，以庚烷及 Et_2O 稀釋反應物，並濾出沉澱物，且以 Et_2O 沖洗，並於 N_2 流下乾燥。反應產生 2.6 克 **4488.03**，為白色粉末。

步驟 3：

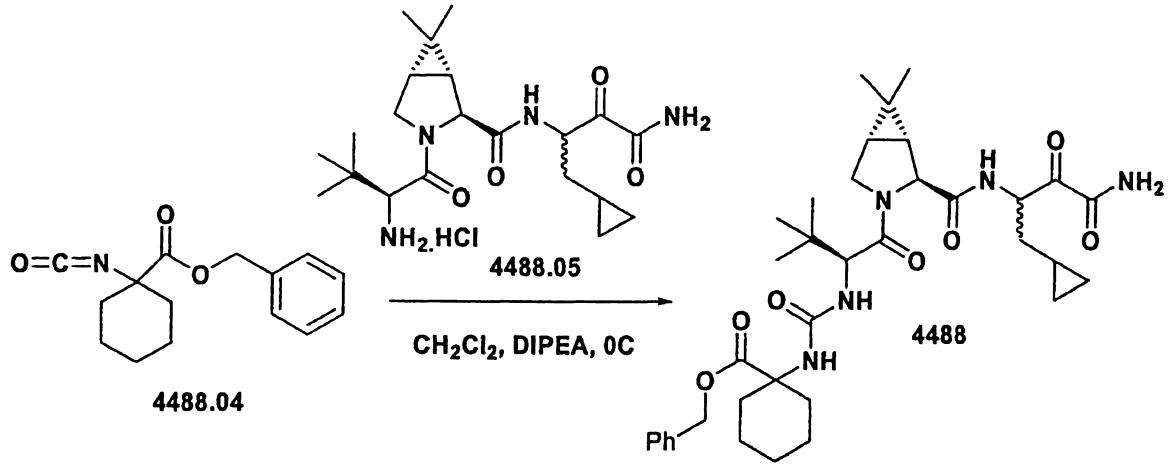


4488.04

於 **4488.03** (2.5 毫莫耳，666 毫克) 在 CH_2Cl_2 (25 毫升) 與飽和 $NaHCO_3$ (20 毫升) 中之 0℃ 溶液內，添加光氣 (2 當量，20%，在 PhMe 中，2.5 毫升)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌 2 小時。分離有機相，然後以無水 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及在真空下濃縮

至一半體積，伴隨著冷卻浴。接著，將溶液稀釋至25毫升，並以**4488.04**之0.1 M溶液使用。

步驟4：



於按照一般方法C製成之胺**4488.05**(60毫克，0.135毫莫耳)在CH_2Cl_2(5毫升)中之0℃溶液內，添加DIPEA(8當量，1.08毫莫耳，0.2毫升)與異氰酸酯**4488.04**(3當量，0.406毫莫耳，4毫升)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌2小時。將反應物以EtOAc稀釋，並以檸檬酸(10% w/w)及鹽水連續洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉預備之板純化，使用己烷中之40%丙酮作為溶離劑。純化獲得32毫克產物HCV抑制劑**4488** (M+H) 667。

實例XIV：式4303化合物之製備

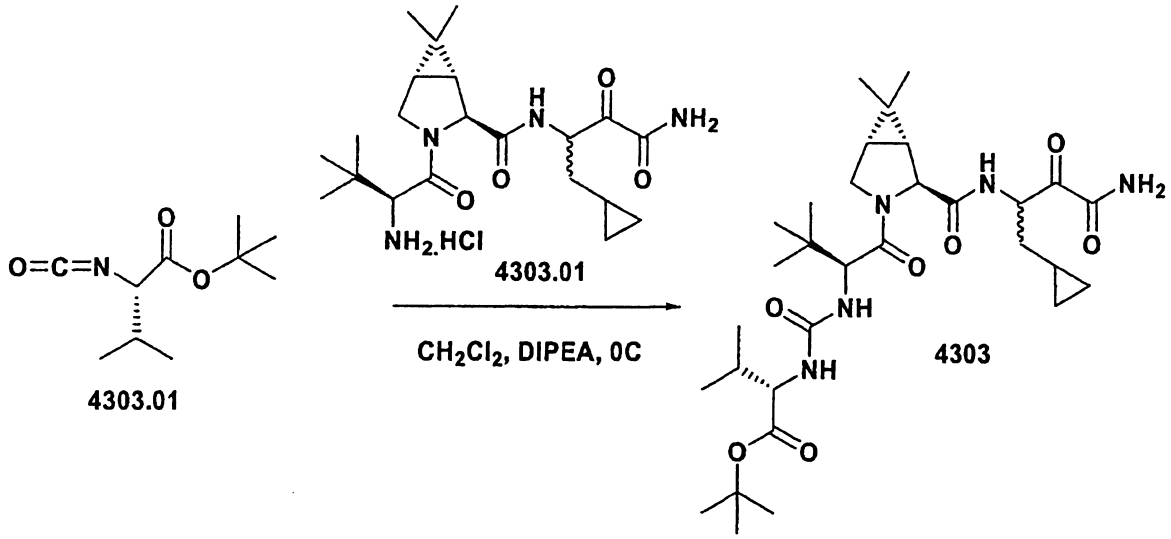
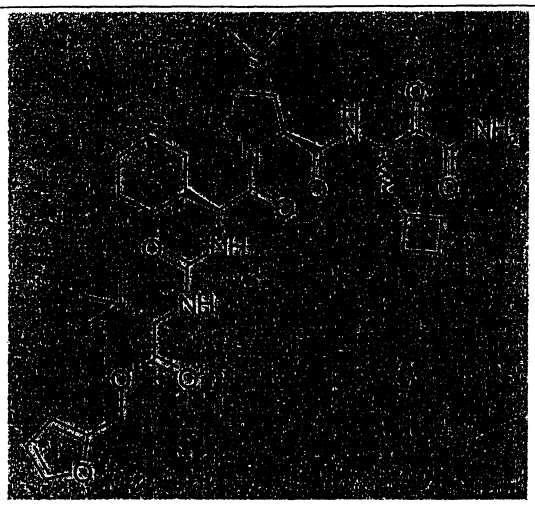
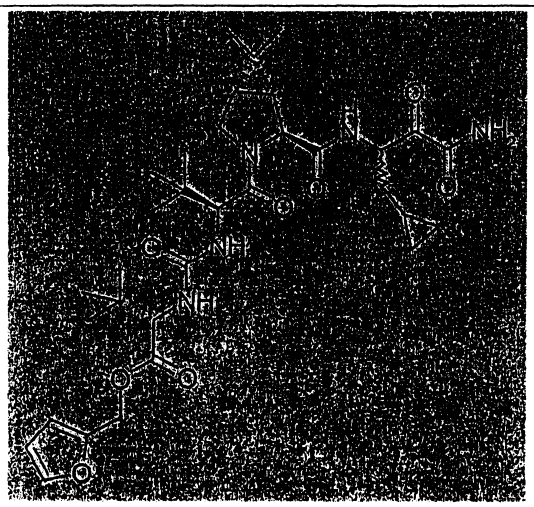
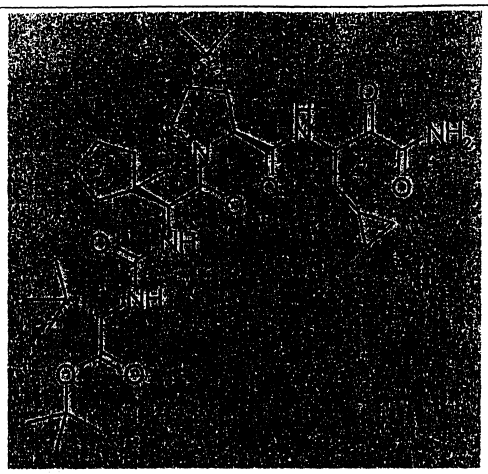
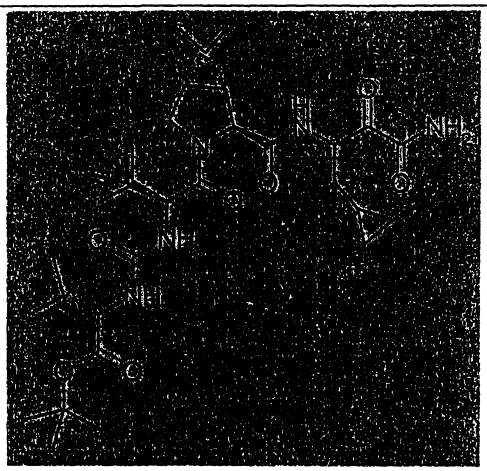
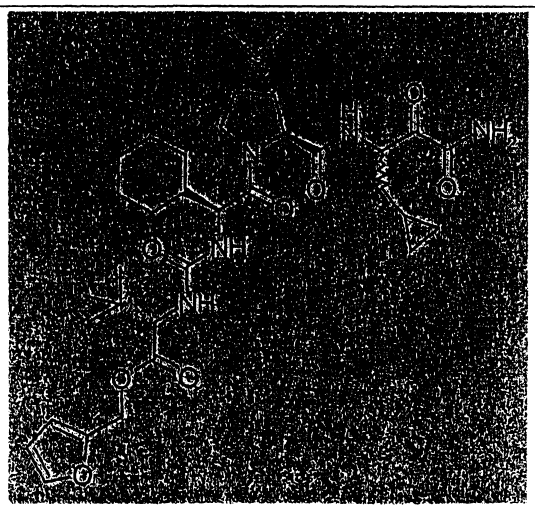
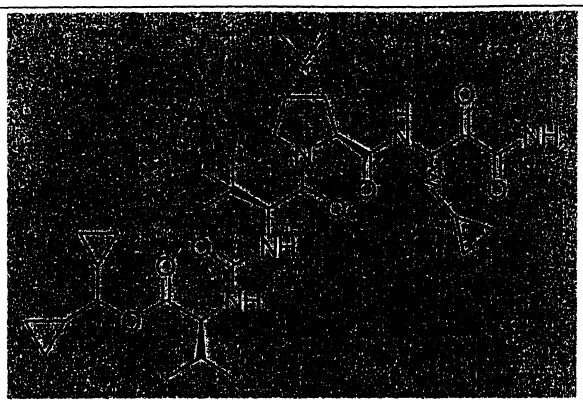
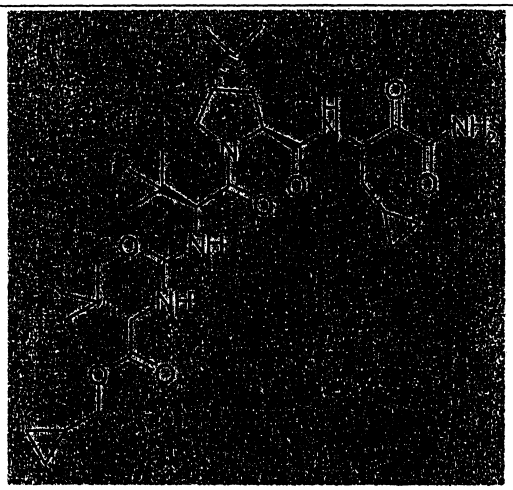
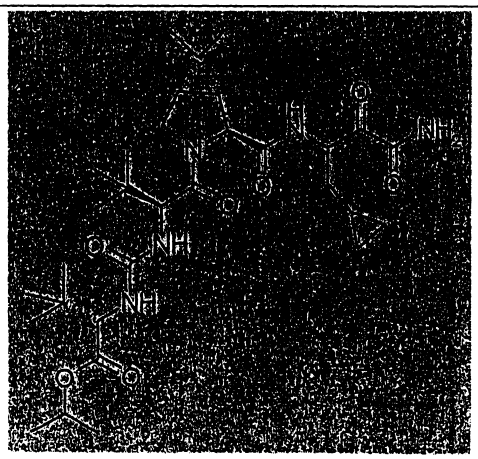


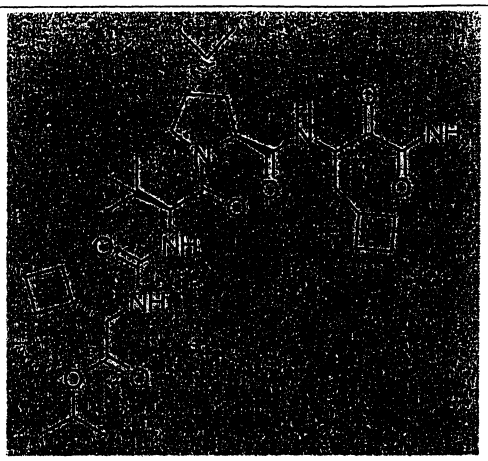
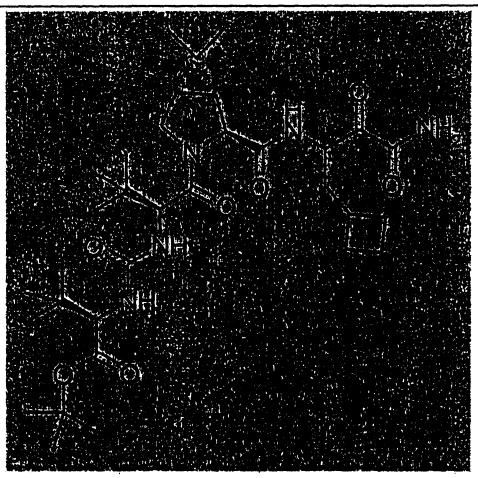
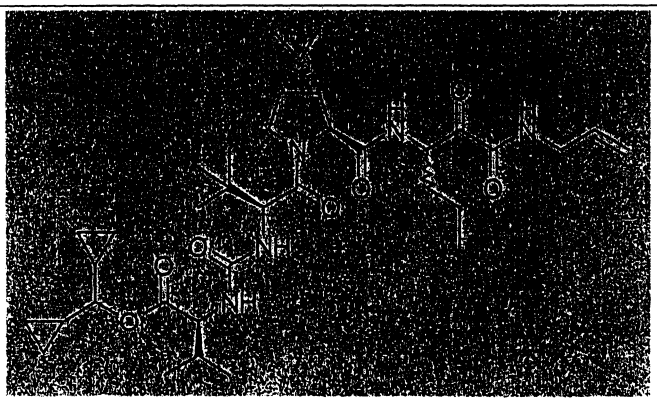
表3中所包含之全部第三丁基酯類係根據下述程序製成。使市購可得之胺基第三-丁酯鹽酸鹽，例如(但不受其所限)(L)-環己基甘胺酸、(L)-纈胺酸、(L)-第三-白胺酸第三-丁酯鹽酸鹽，按製備實例XIII之步驟3中所概述，與光氣反應，以產生其相應之異氰酸酯(4303.01係製自市購可得(L)-纈胺酸第三-丁酯鹽酸鹽)。使異氰酸酯與按照一般方法C製成之各種胺類反應，例如4303.01，以產生HCV抑制劑，例如表3中所列示之4303。

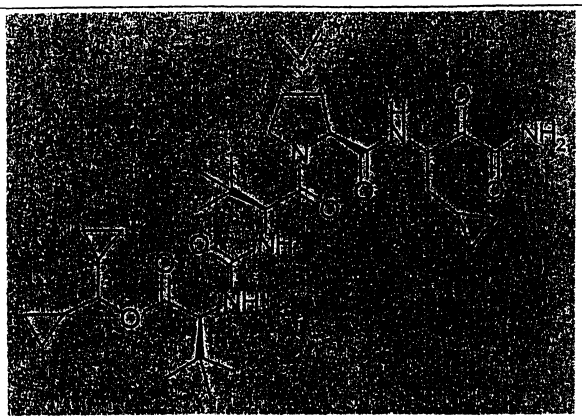
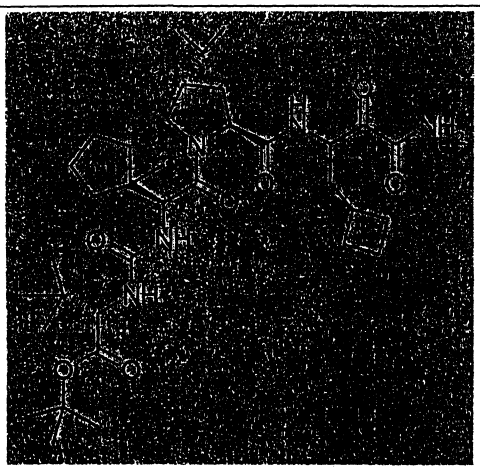
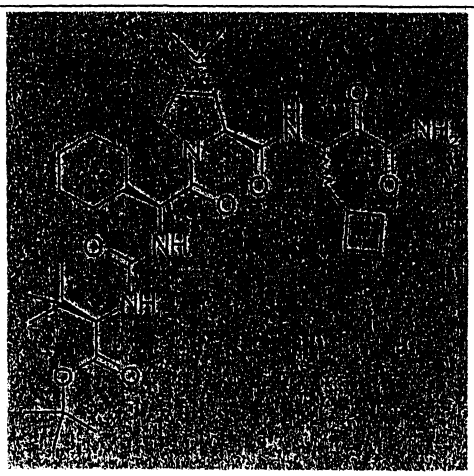
表3中所列示之全部其他HCV抑制劑，係根據製備實例XIII中所述程序，在步驟1中，經由以其他市購可得醇類(一級、二級及三級)置換苄醇，並以其他市售胺基酸，例如(但不受其所限)(L)-環己基甘胺酸、(L)-纈胺酸或(L)-第三-白胺酸，置換Boc-1-胺基-環己烷羧酸4488.01而製成。

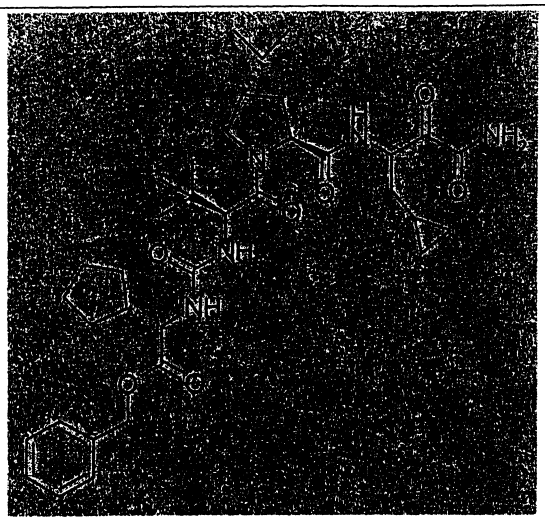
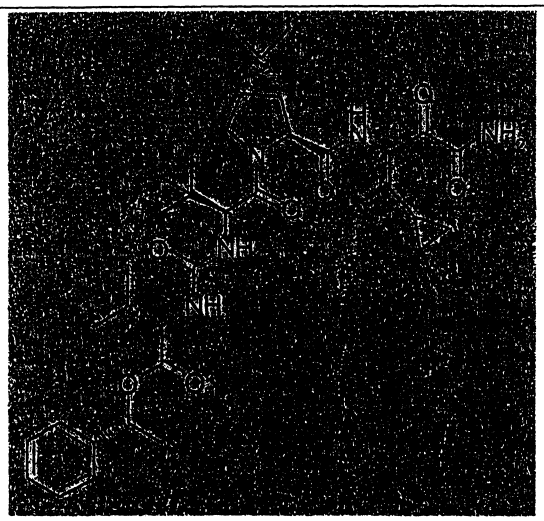
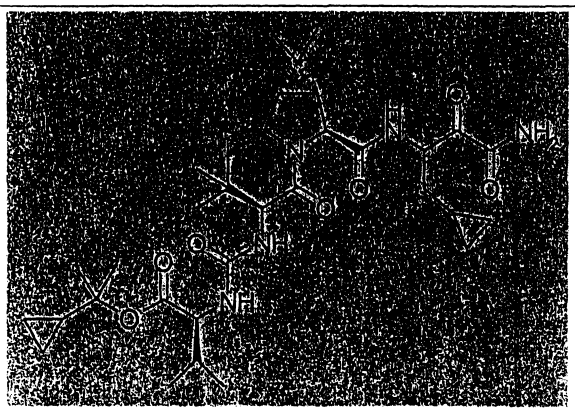
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4300		684	A
4301		644	A

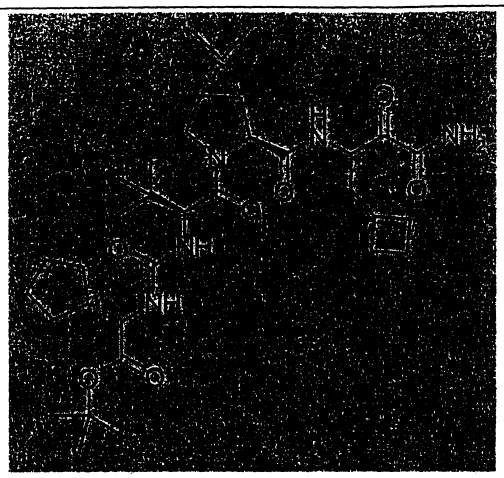
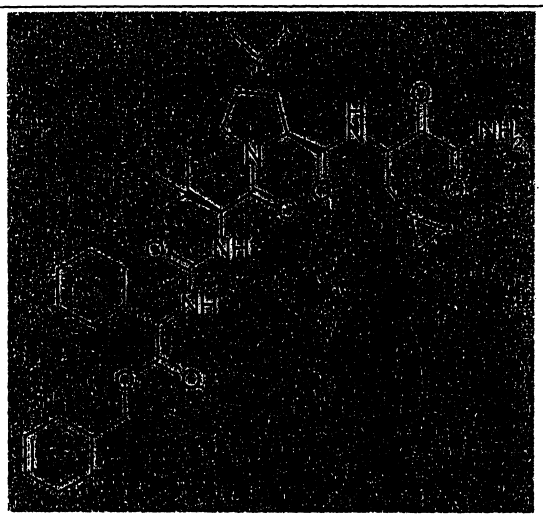
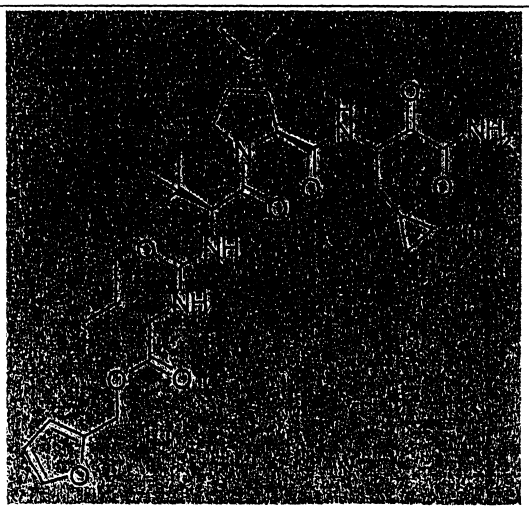
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4302		646	A
4303		606	A
4304		670	A

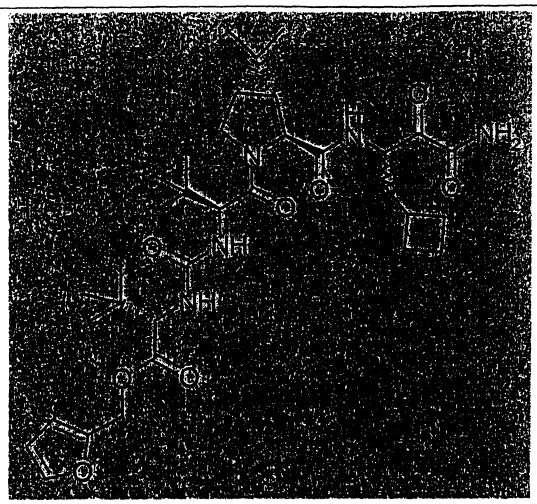
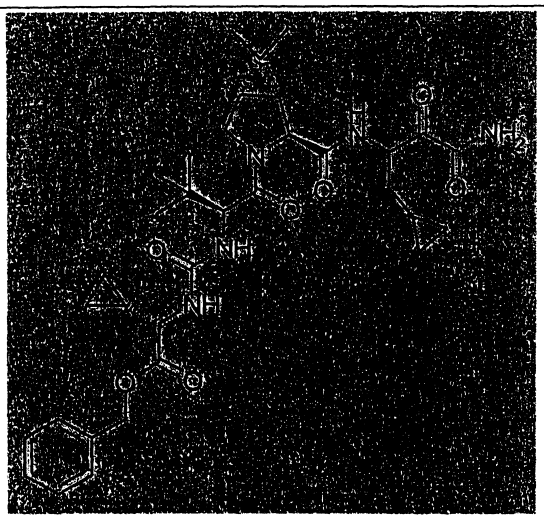
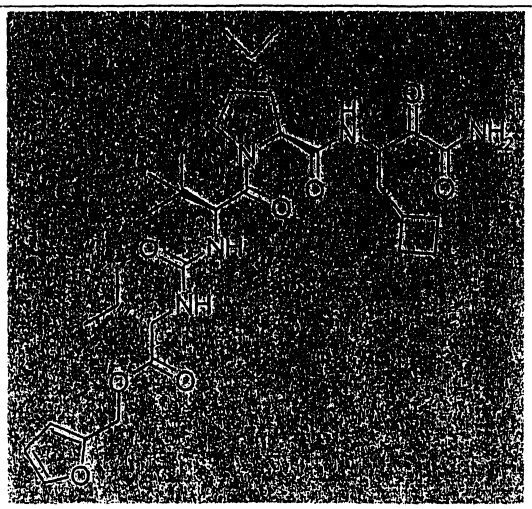
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4305		644	A
4306		618	A
4307		606	A

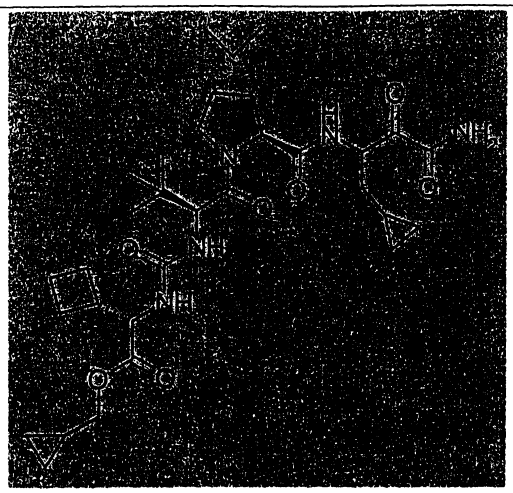
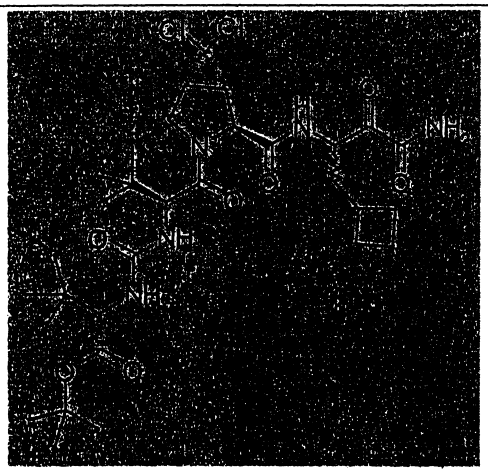
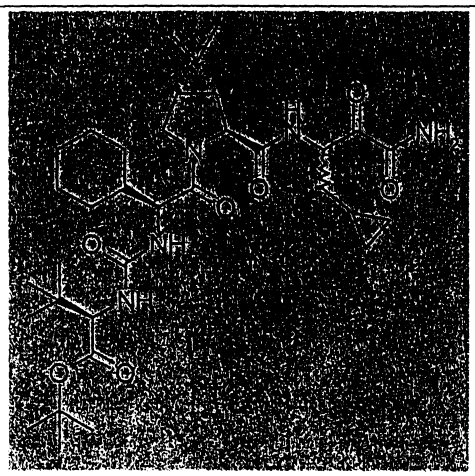
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4308		618	A
4309		634	A
4310		672	A

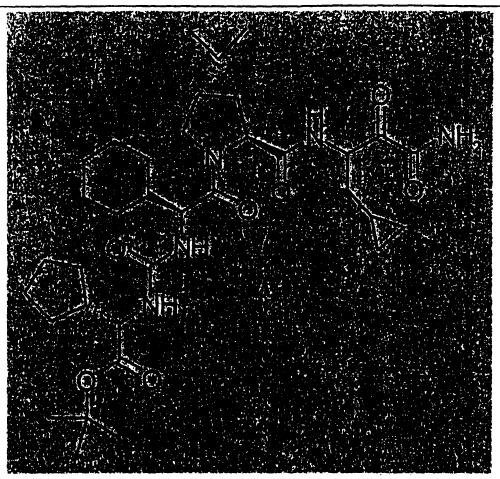
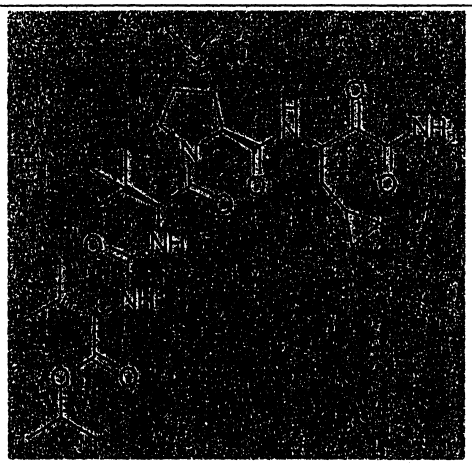
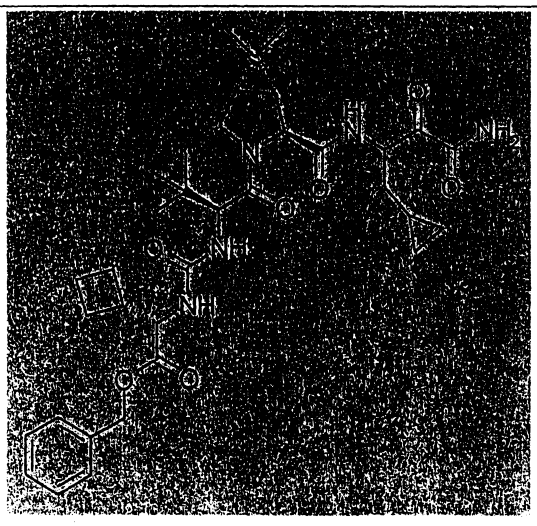
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4311		658	A
4312		660	A
4313		660	A

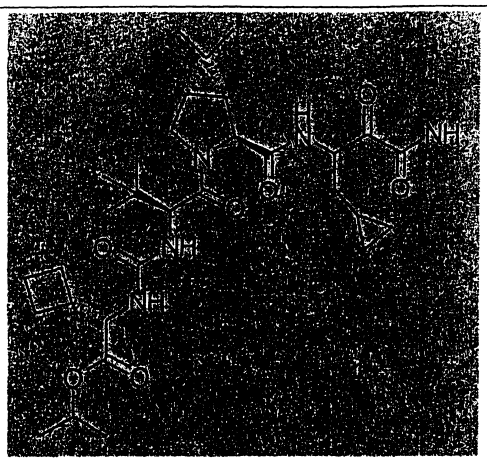
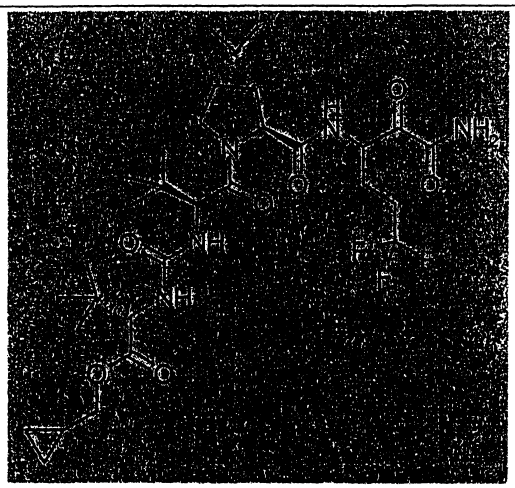
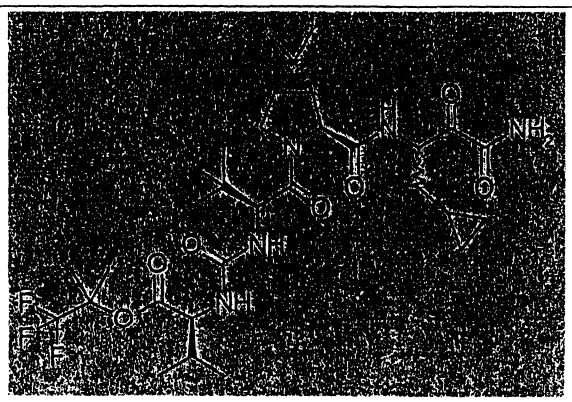
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4314		666	A
4315		654	A
4316		632	A

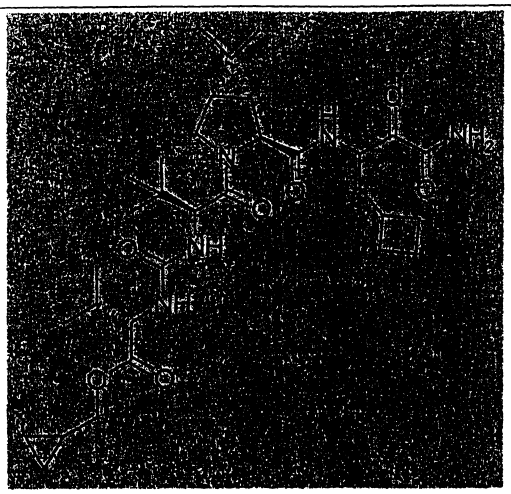
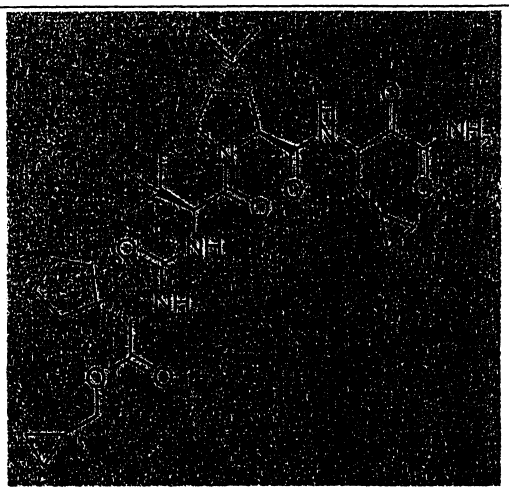
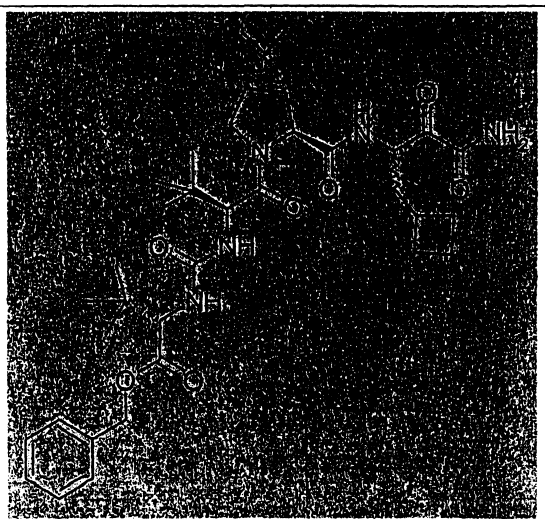
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4317		646	A
4318		680	A
4319		630	A

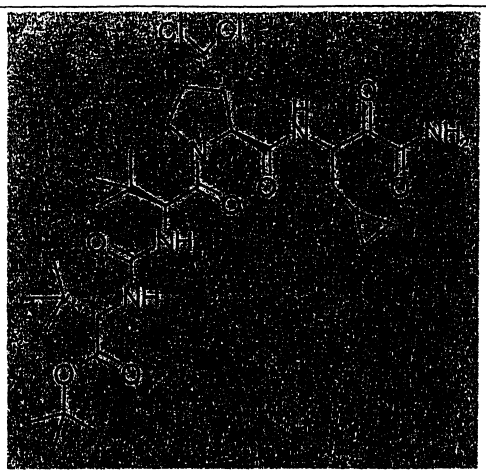
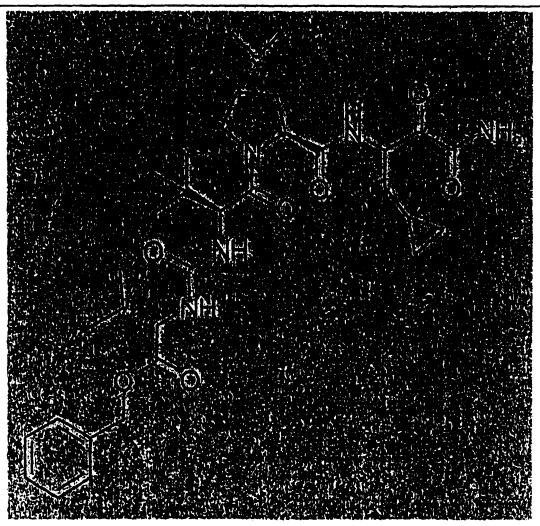
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4320		658	A
4321		638	A
4322		644	A

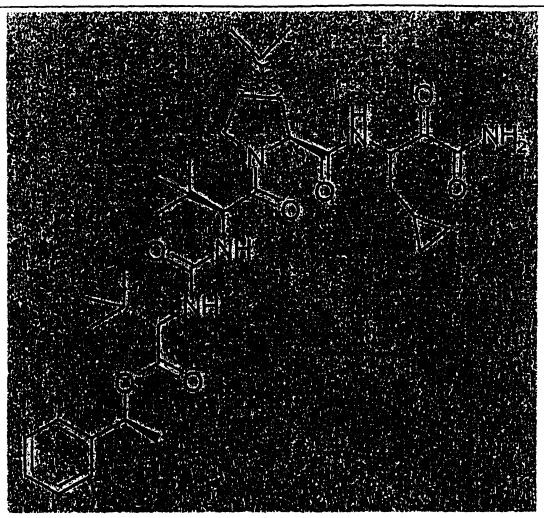
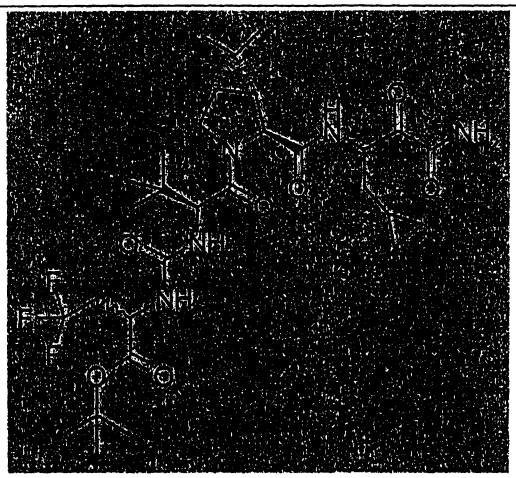
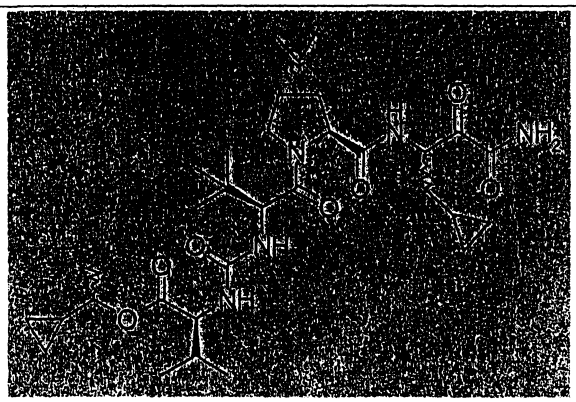
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4323		616	A
4324		675	A
4325		646	A

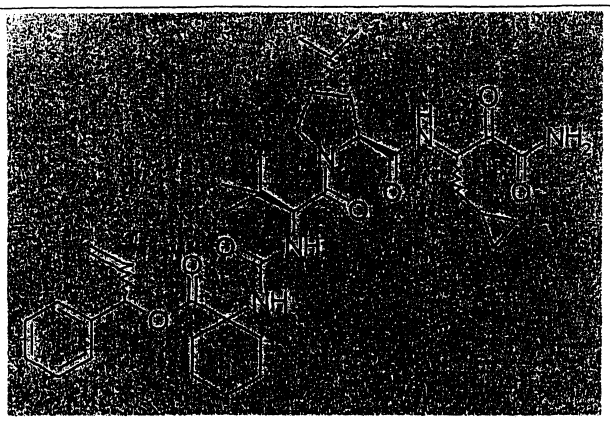
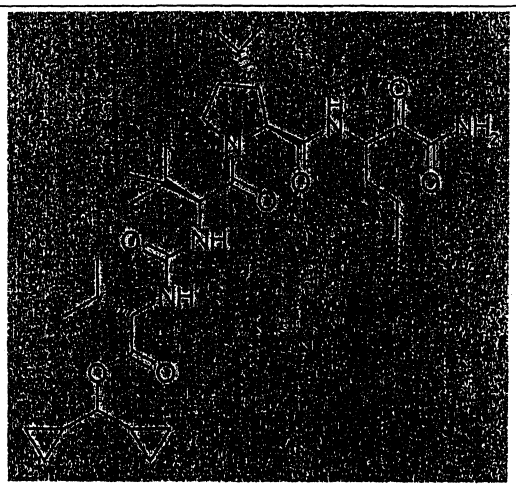
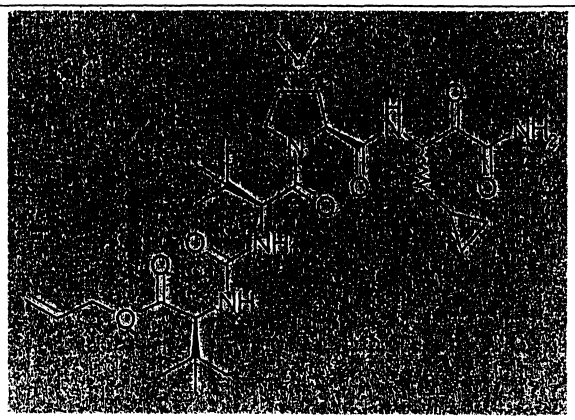
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4326		658	A
4327		592	A
4328		652	A

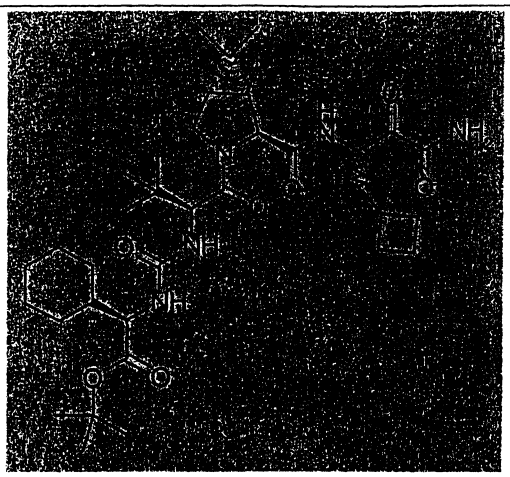
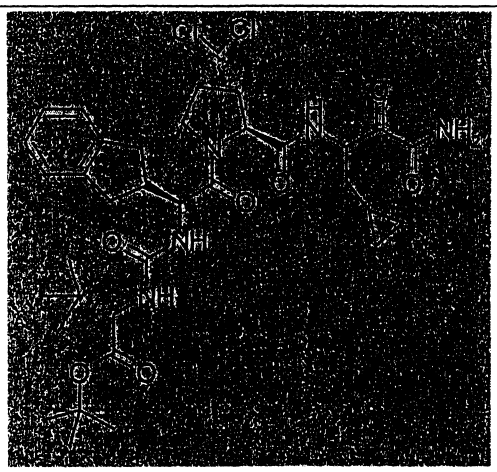
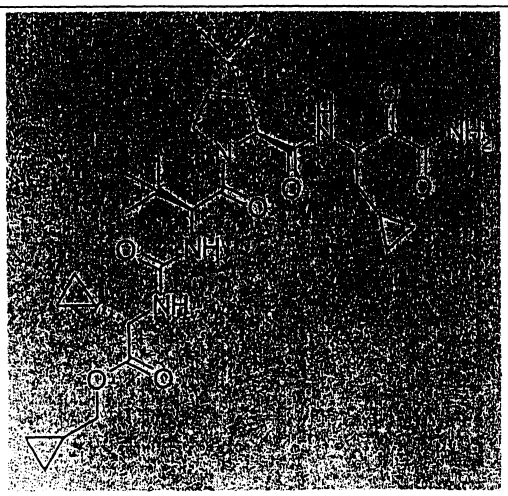
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4329		604	A
4330		660	A
4331		660	A

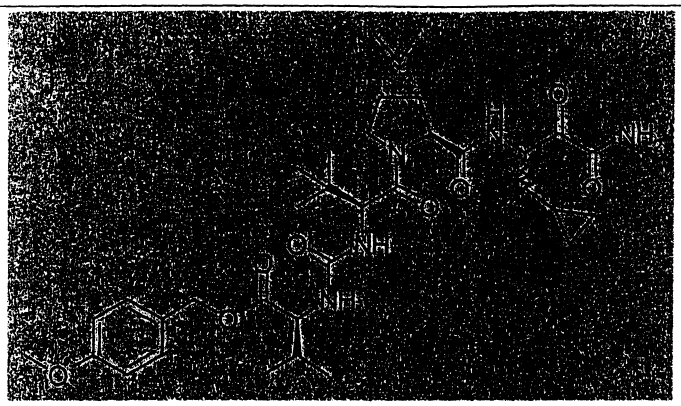
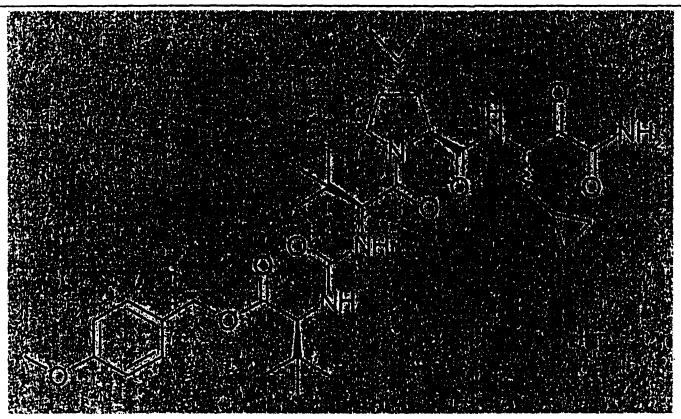
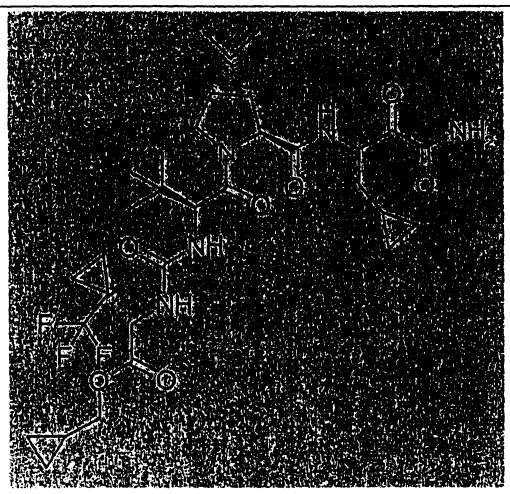
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4332		618	A
4333		630	A
4334		668	A

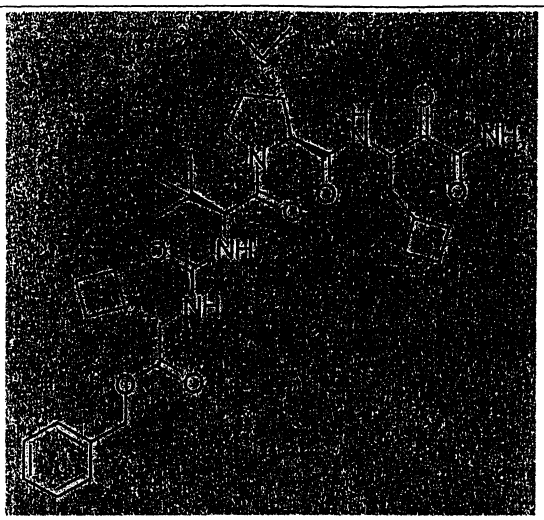
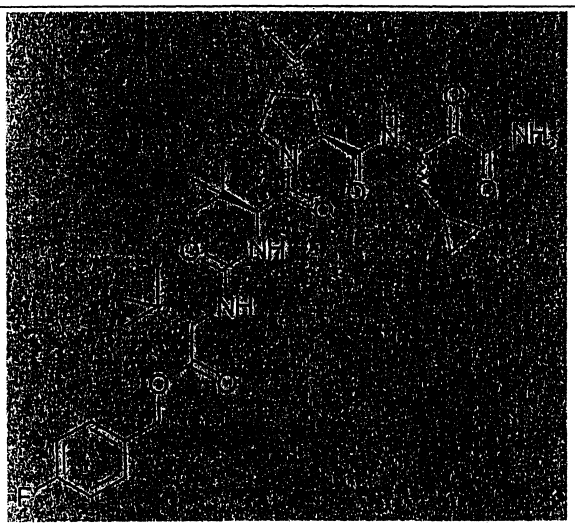
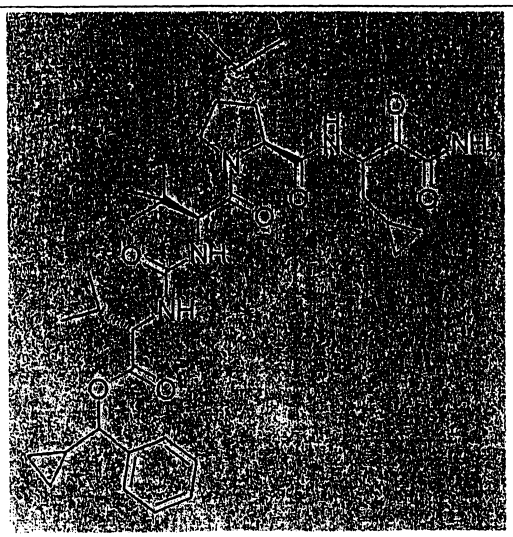
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4335		661	A
4336		620	A
4337		640	A

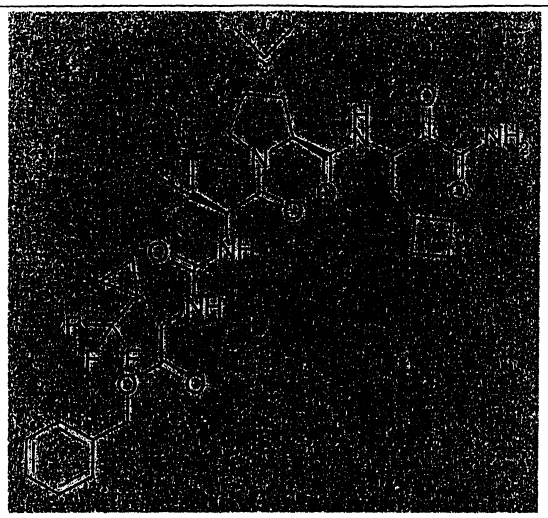
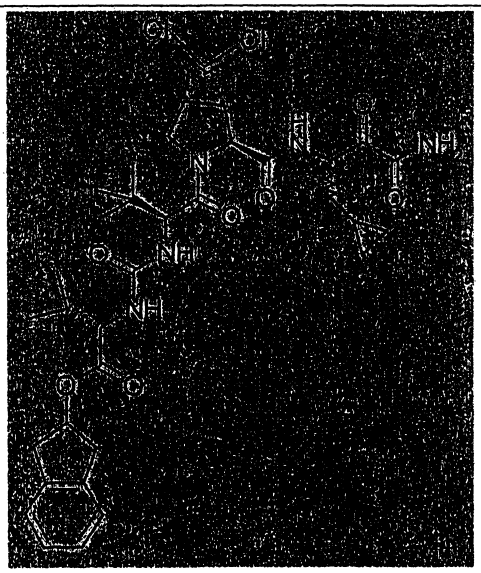
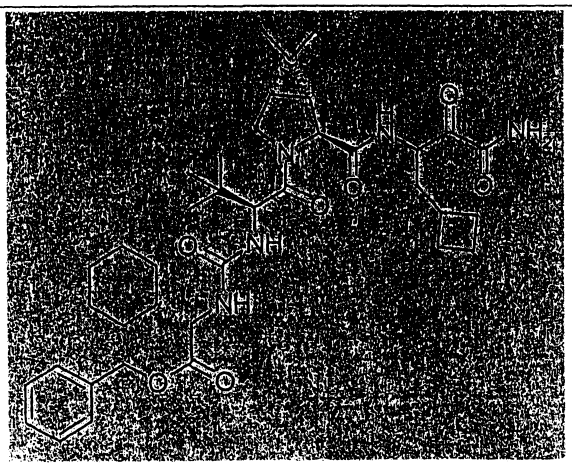
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4338		668	A
4339		646	A
4340		618	A

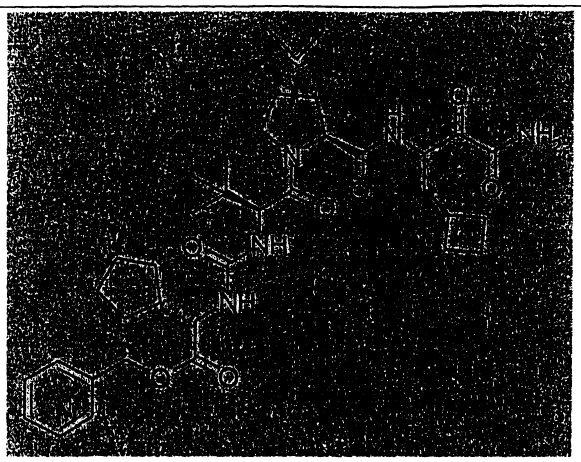
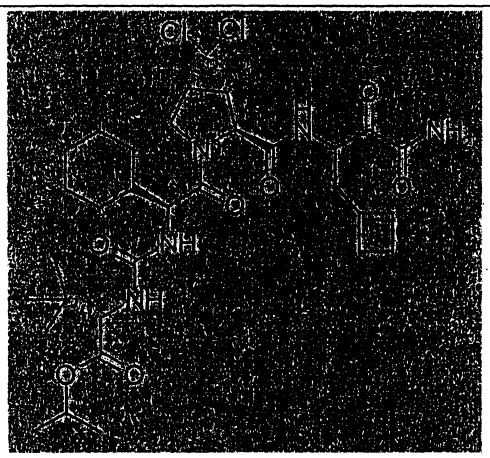
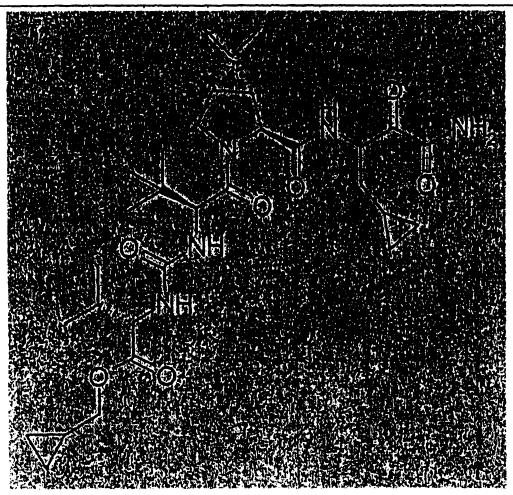
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4341		692	A
4342		632	A
4343		604	A

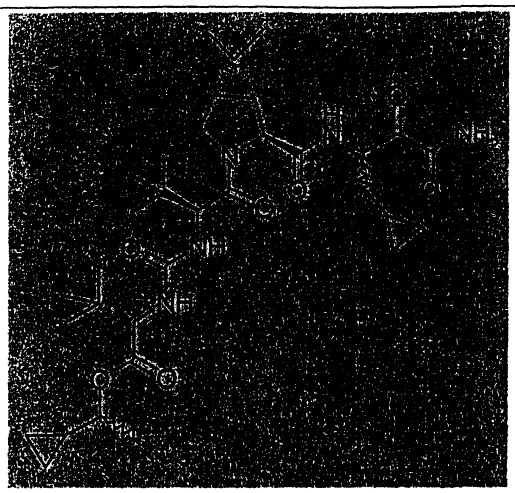
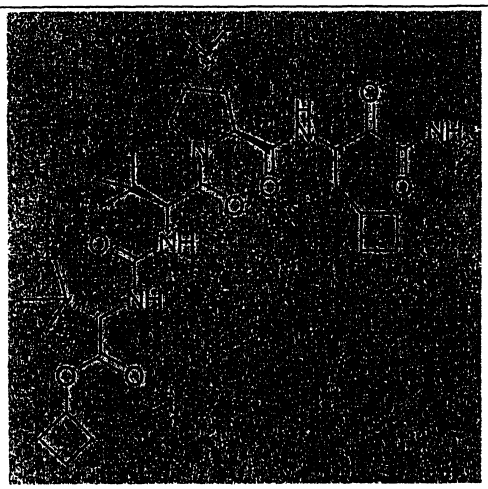
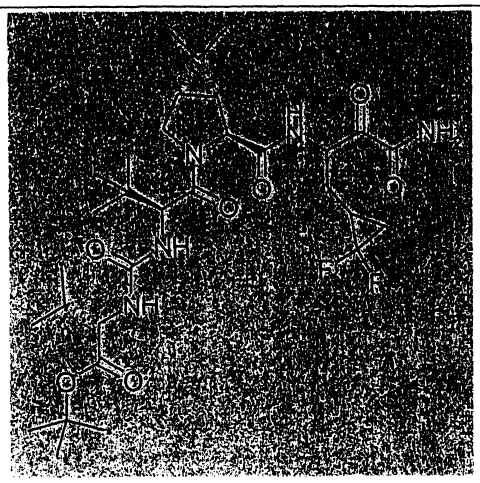
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4344		660	A
4345		721	A
4346		602	A

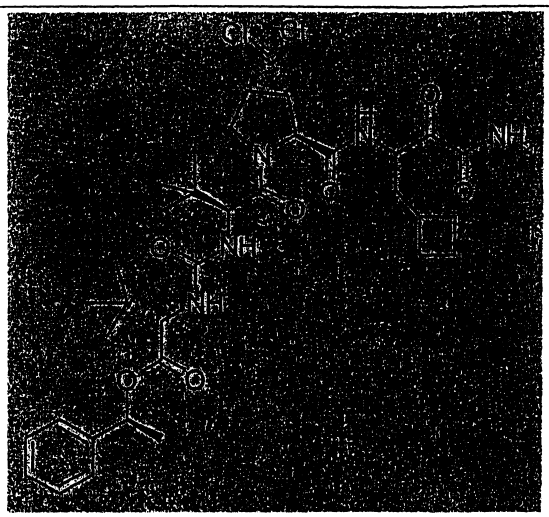
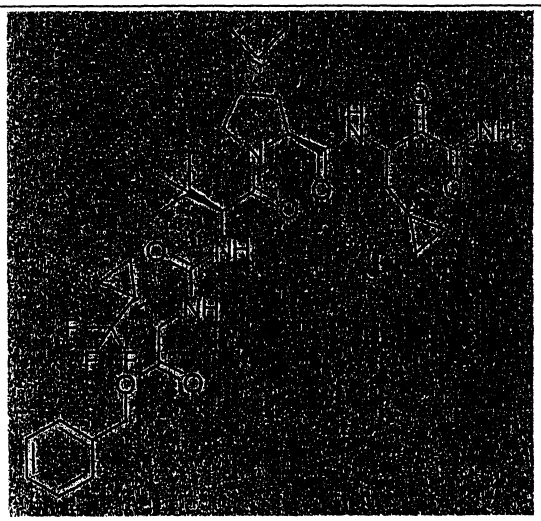
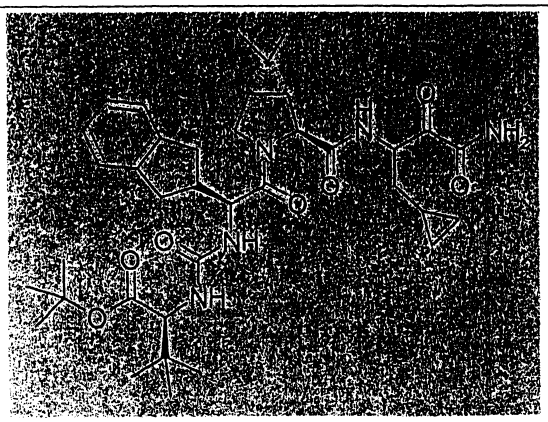
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4347		670	A
4348		684	A
4349		670	A

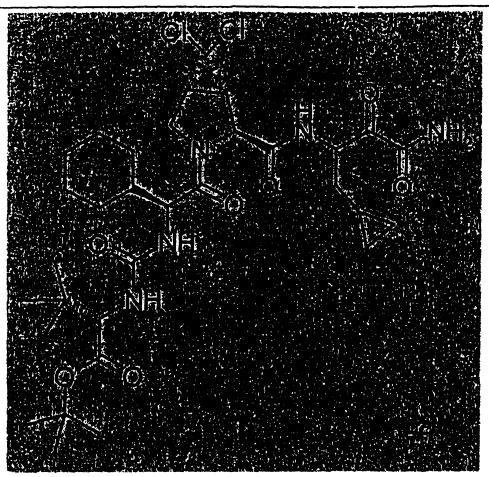
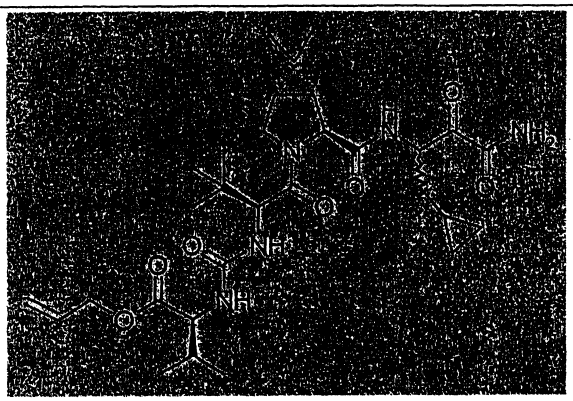
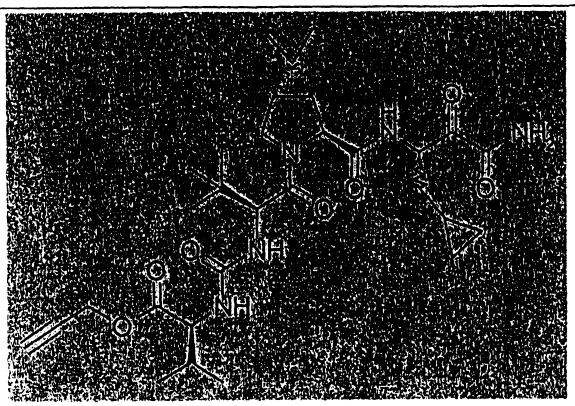
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4350		666	A
4351		672	A
4352		680	A

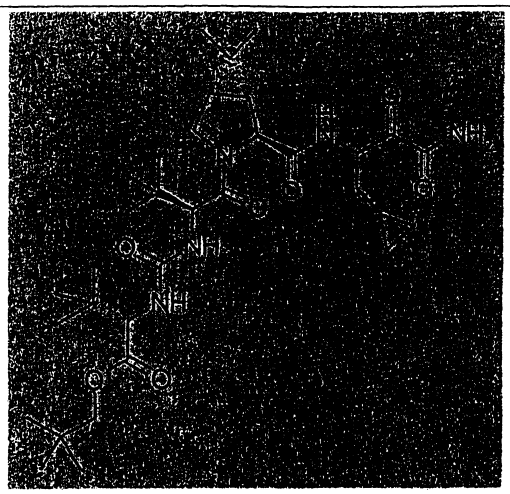
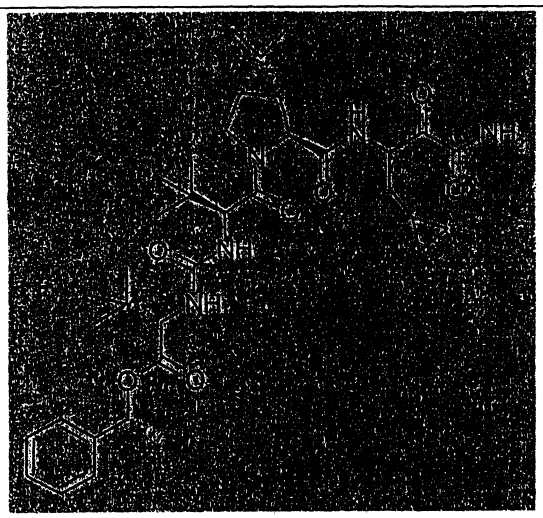
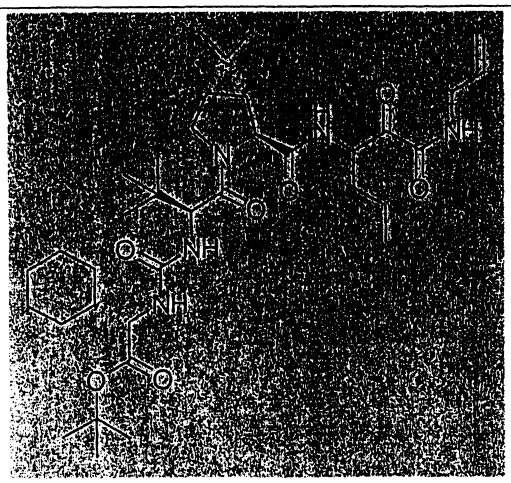
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4353		720	A
4354		707	A
4355		694	A

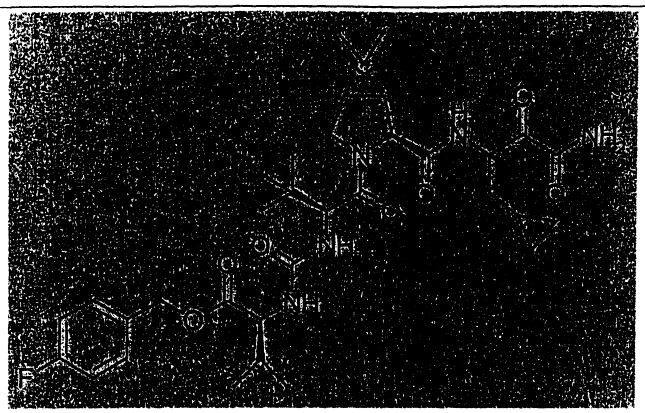
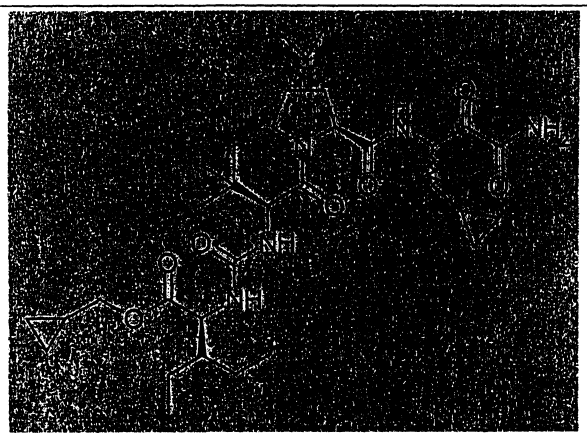
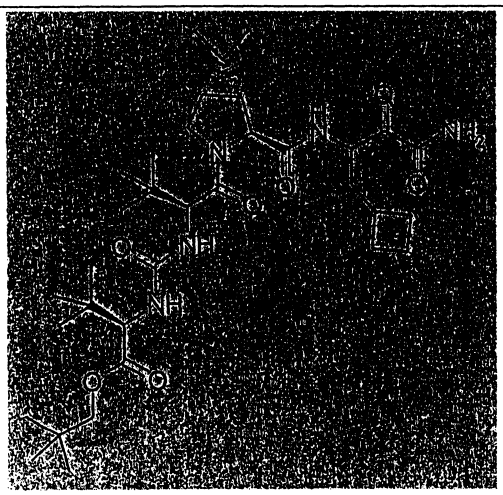
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4356		680	A
4357		687	A
4358		604	A

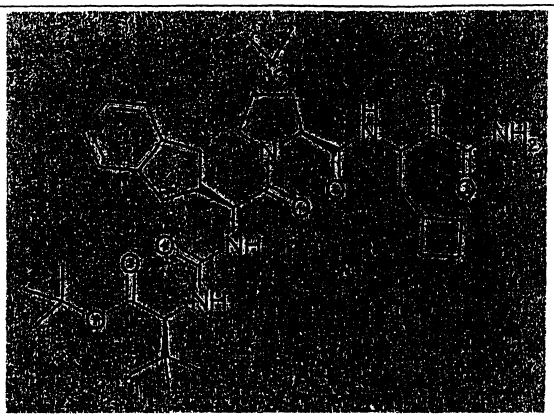
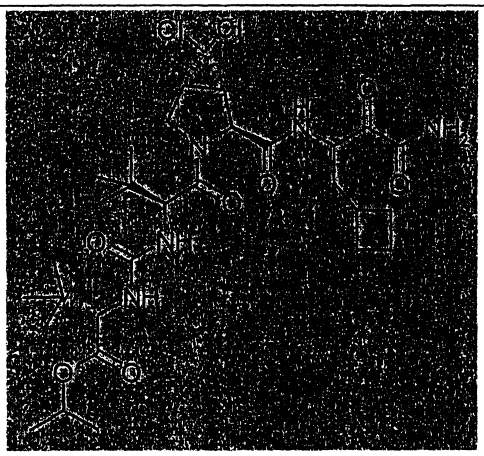
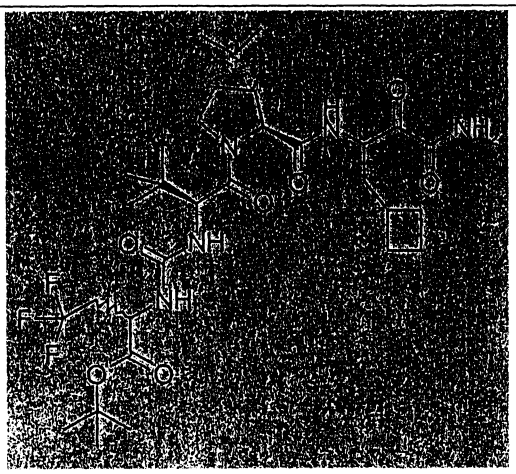
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4359		632	A
4360		632	A
4361		642	A

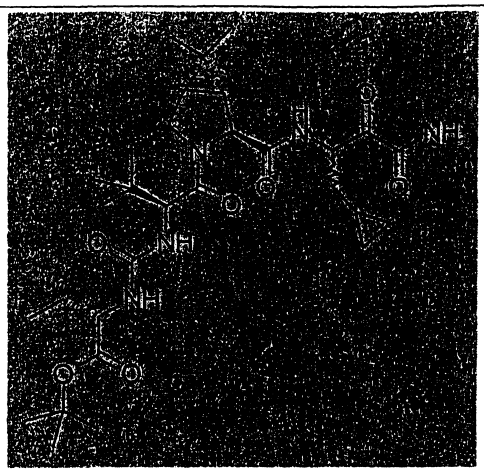
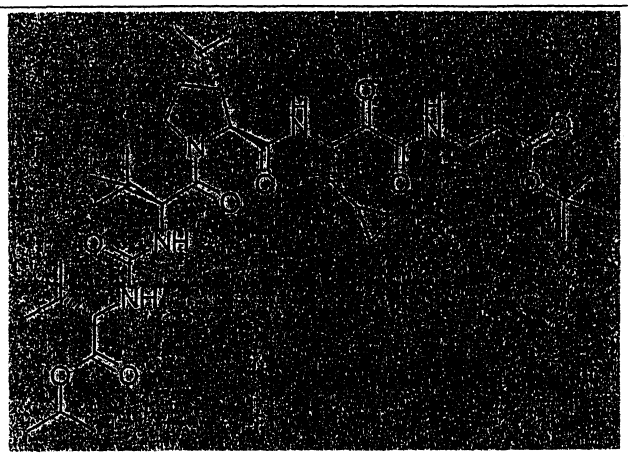
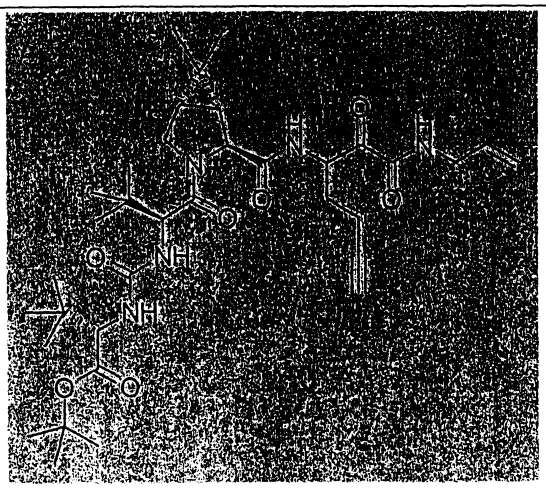
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4362		723	A
4363		706	A
4364		680	A

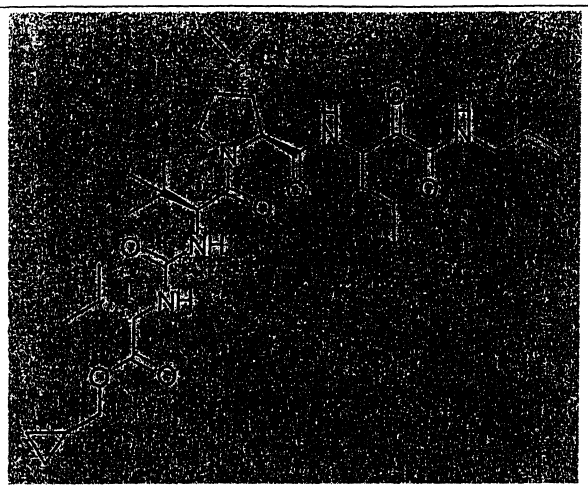
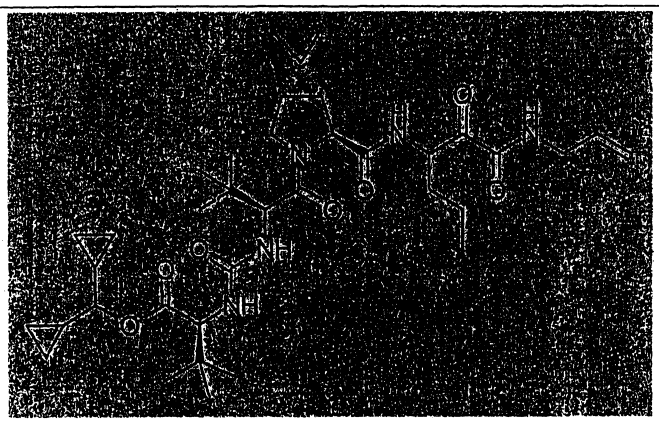
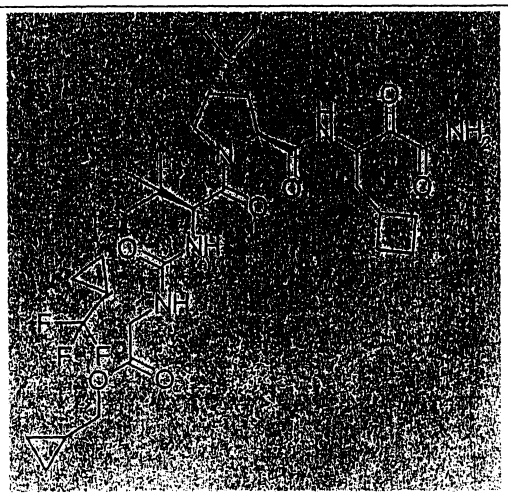
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4365		687	A
4366		590	A
4367		588	A

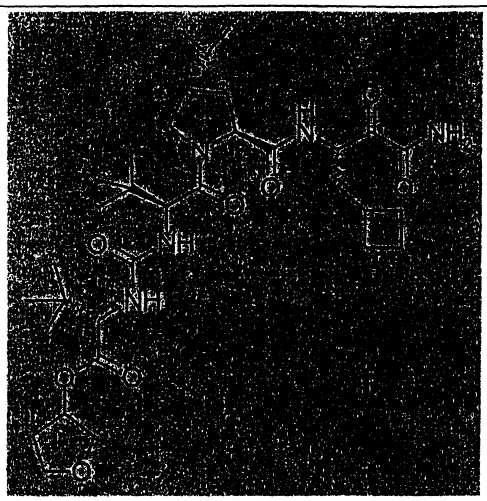
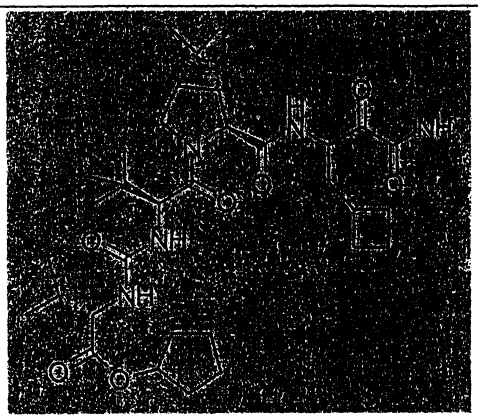
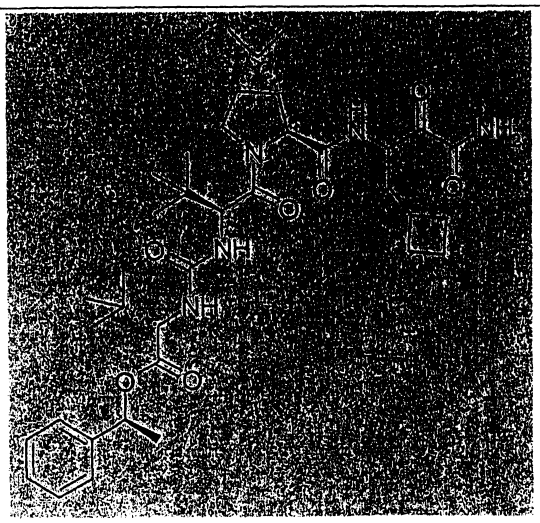
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4368		634	A
4369		668	A
4370		674	A

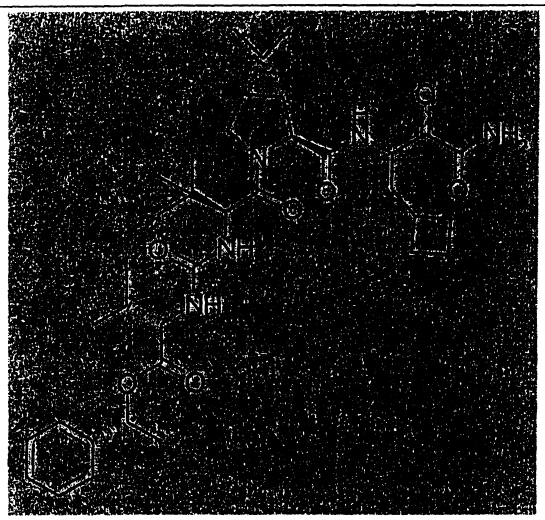
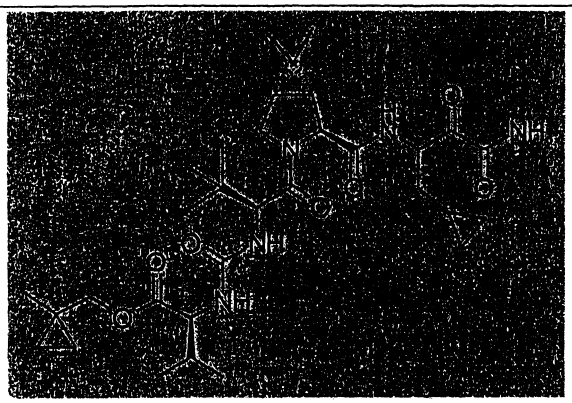
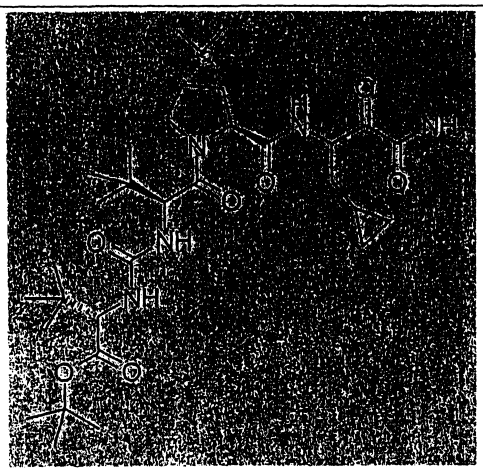
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4371		658	A
4372		632	A
4373		648	A

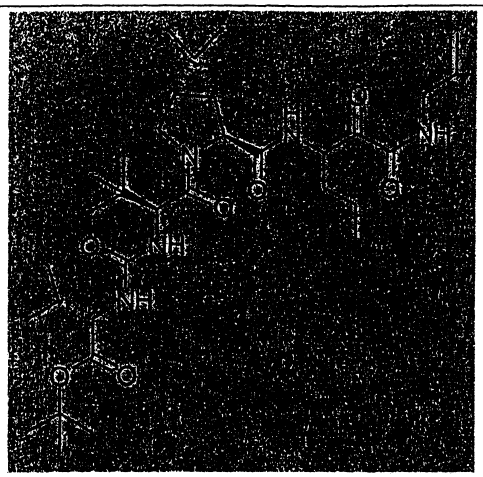
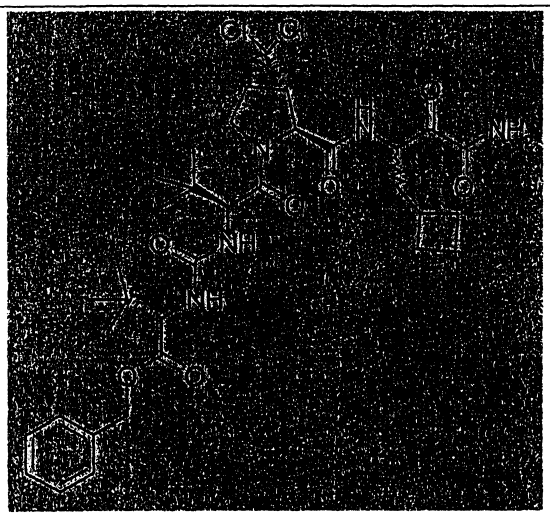
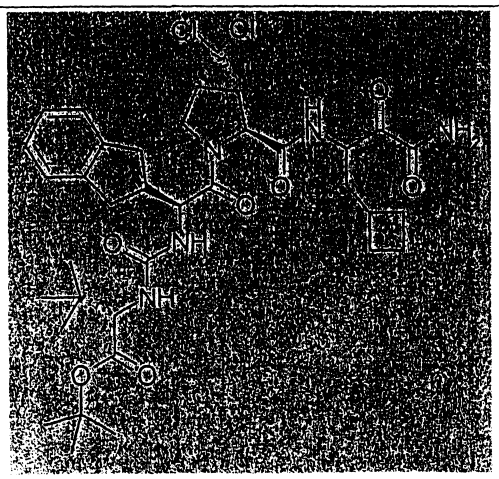
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4374		694	A
4375		661	A
4376		660	A

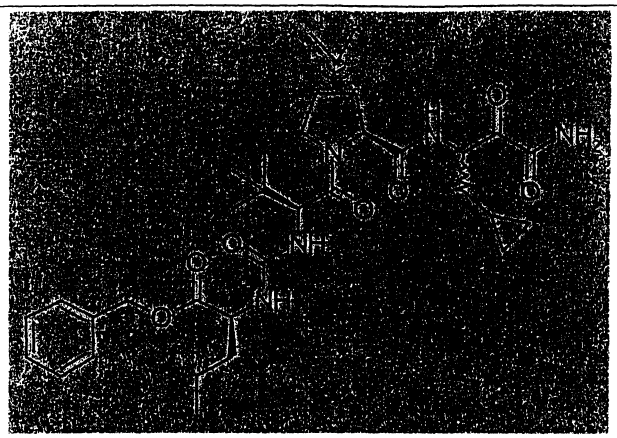
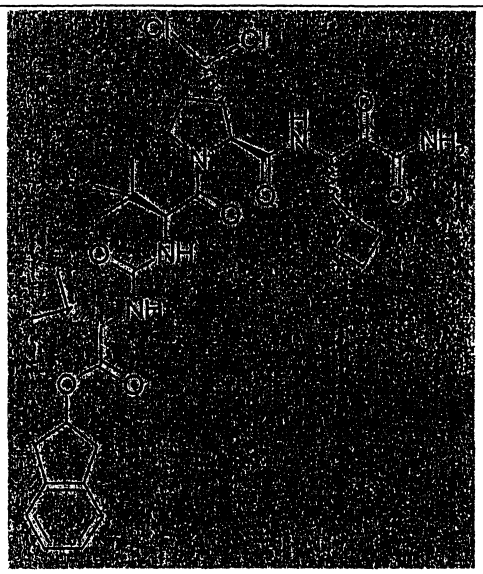
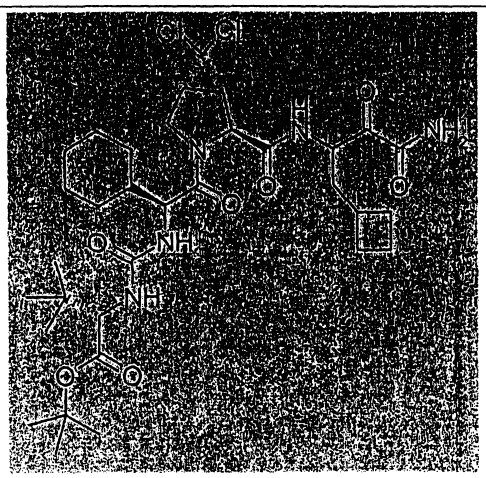
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4377		592	A
4378		720	A
4379		658	A

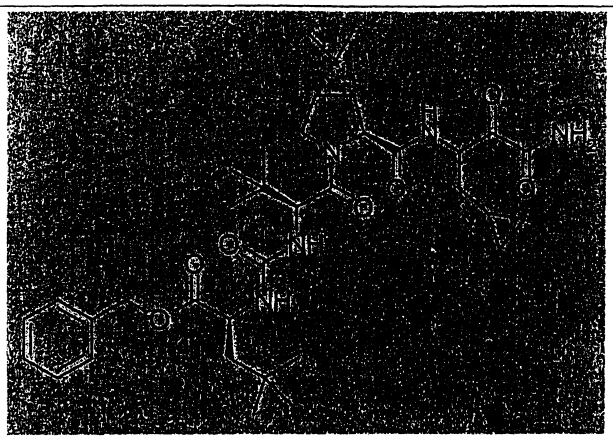
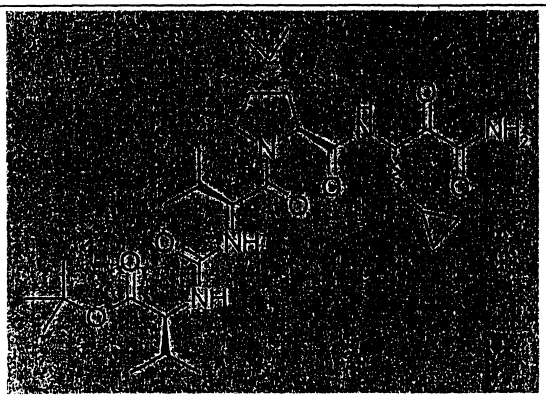
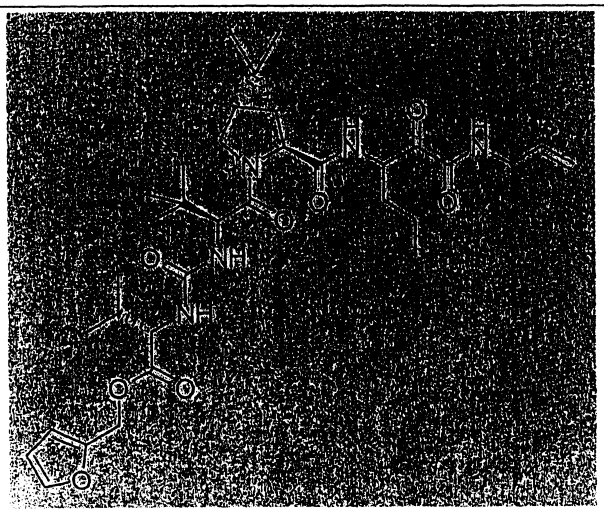
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4380		632	A
4381		686	A
4382		684	A

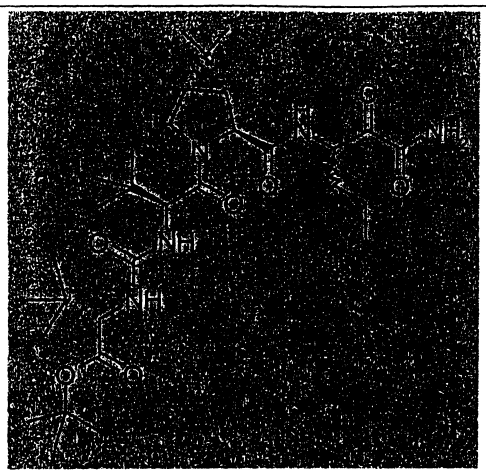
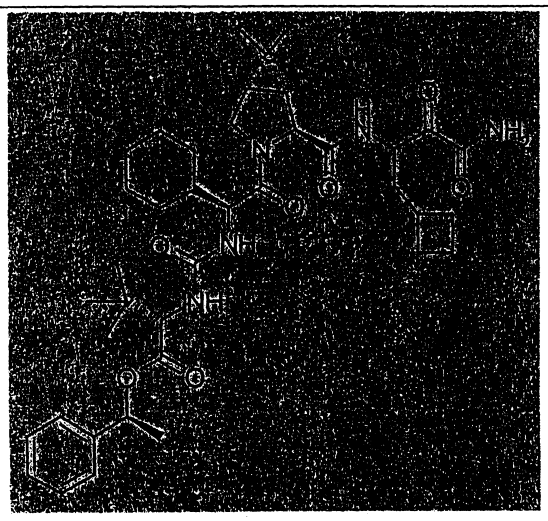
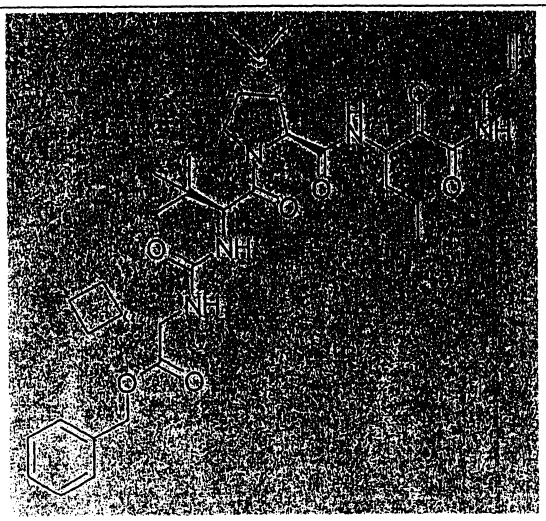
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4383		648	A
4384		632	A
4385		682	A

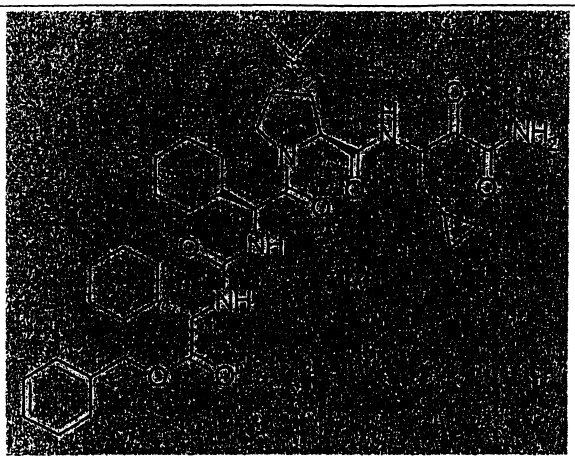
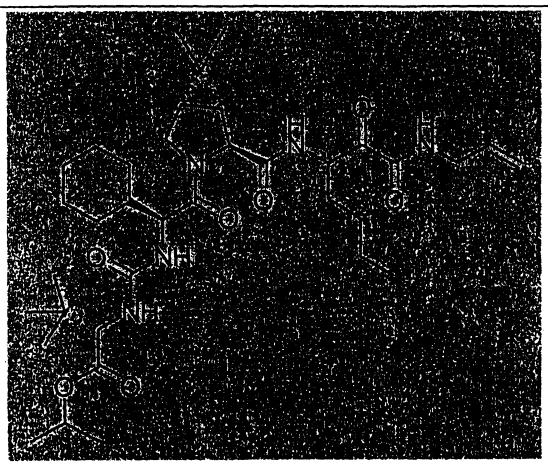
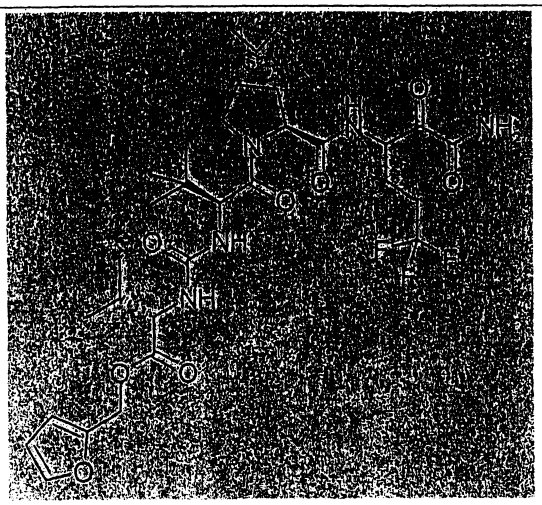
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4386		668	A
4387		618	A
4388		620	A

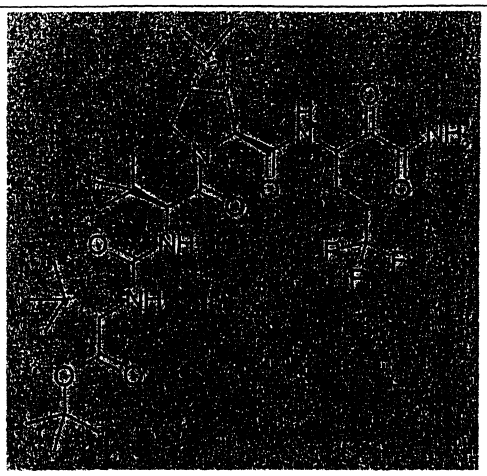
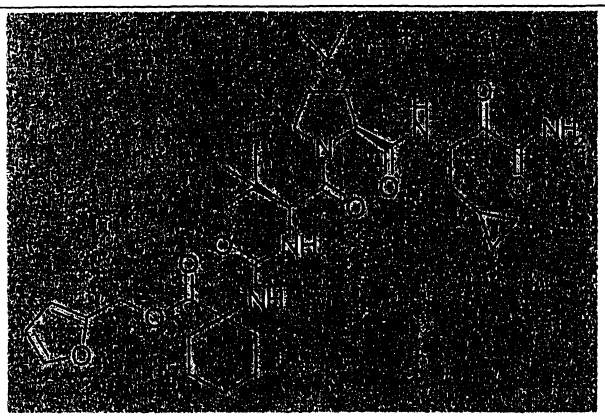
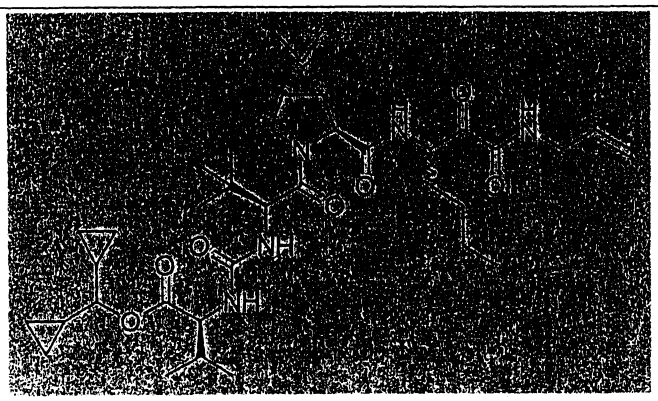
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4389		634	A
4390		709	A
4391		735	A

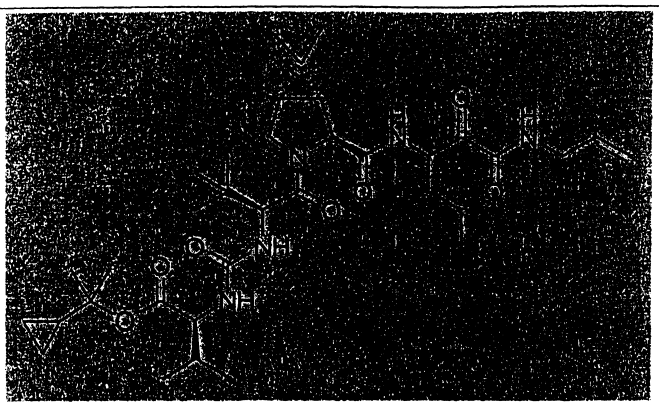
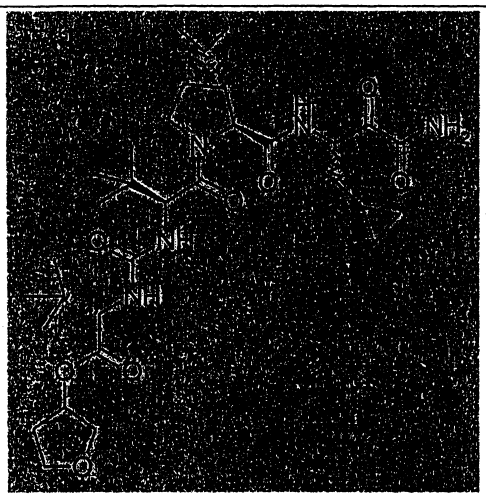
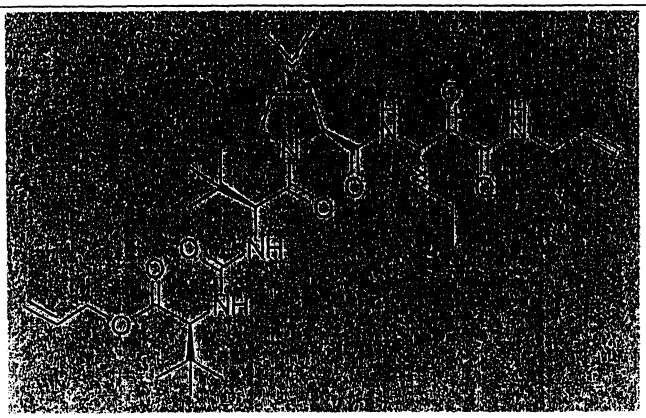
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4392		640	A
4393		721	A
4394		701	A

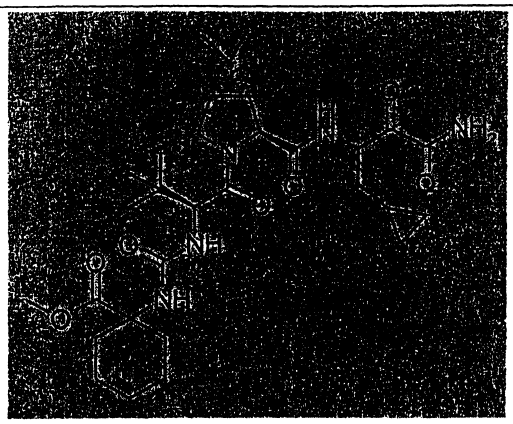
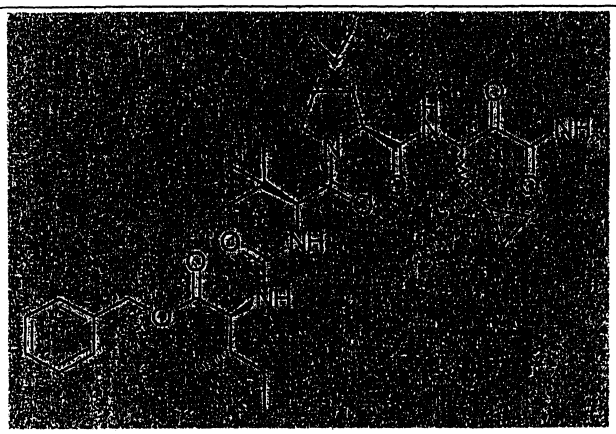
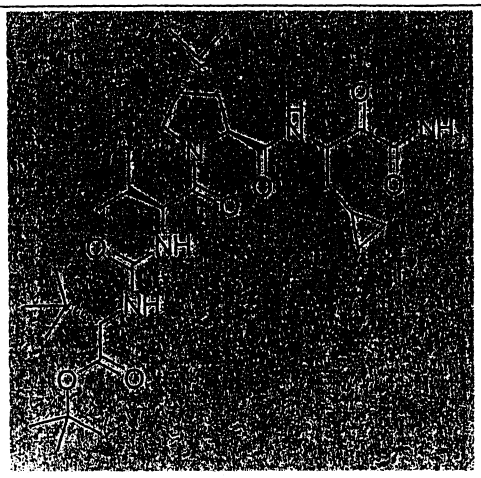
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4395		668	A
4396		592	A
4397		658	A

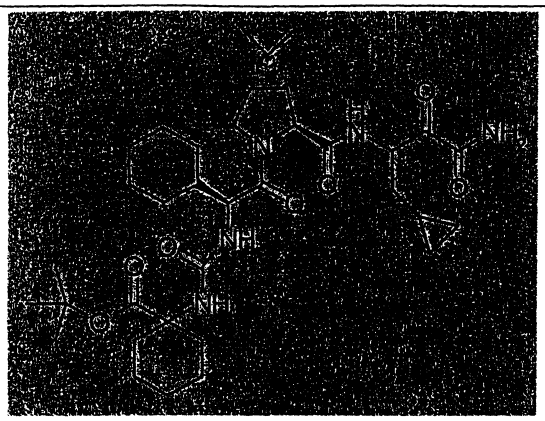
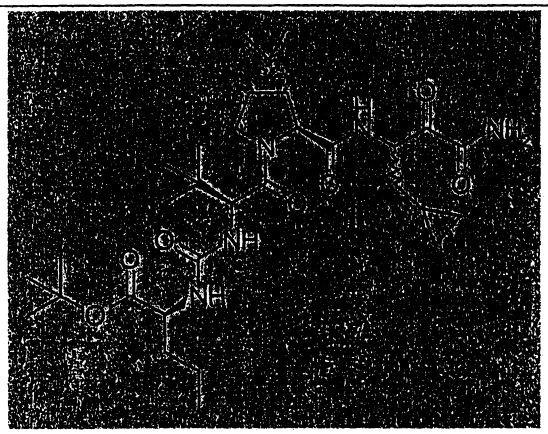
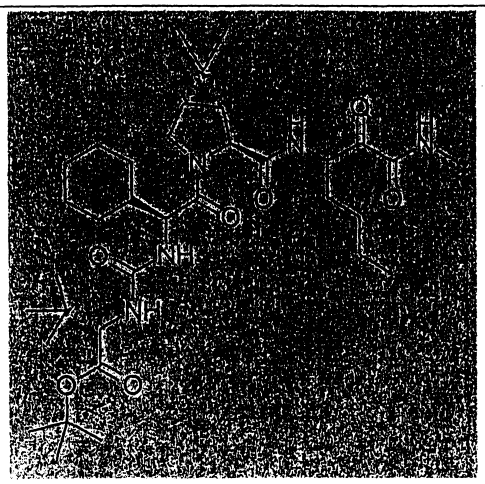
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4398		608	A
4399		708	A
4400		680	A

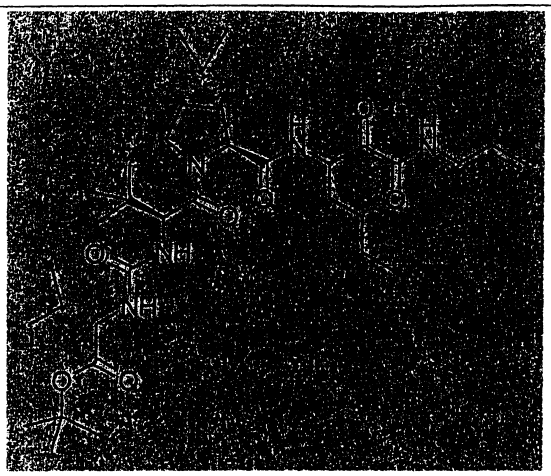
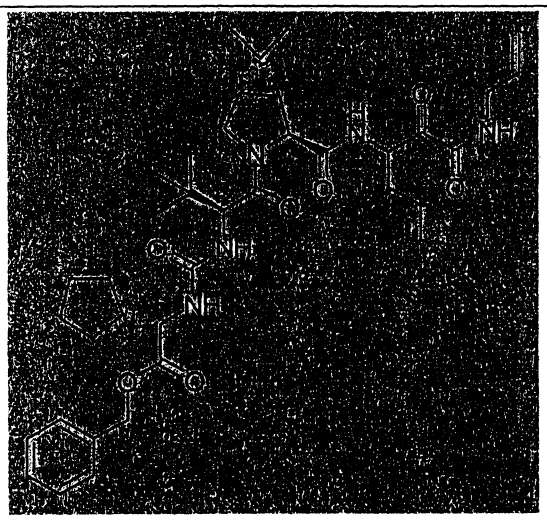
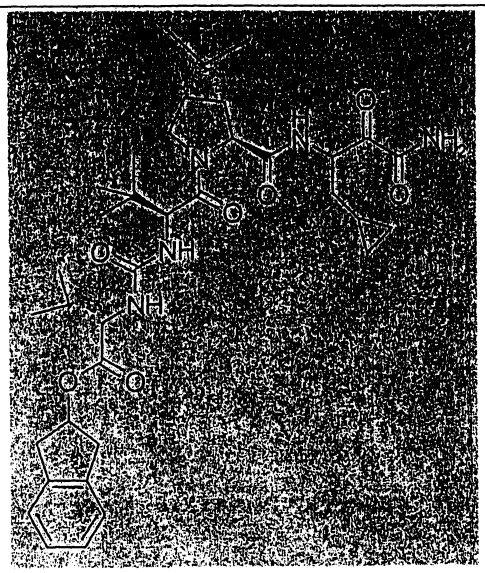
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4401		706	A
4402		674	A
4403		672	A

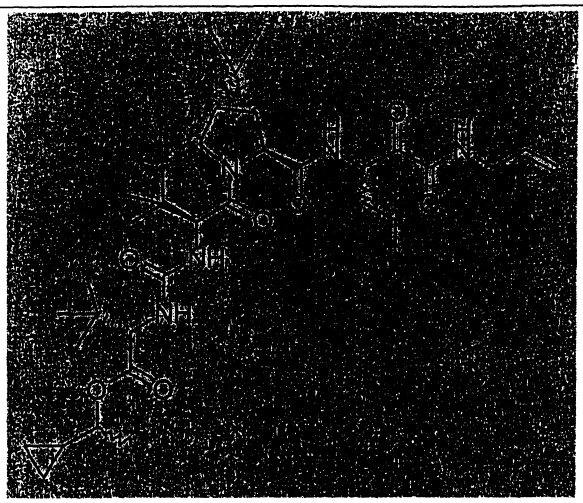
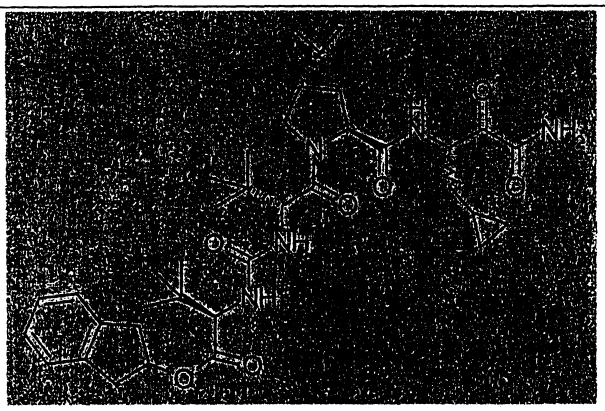
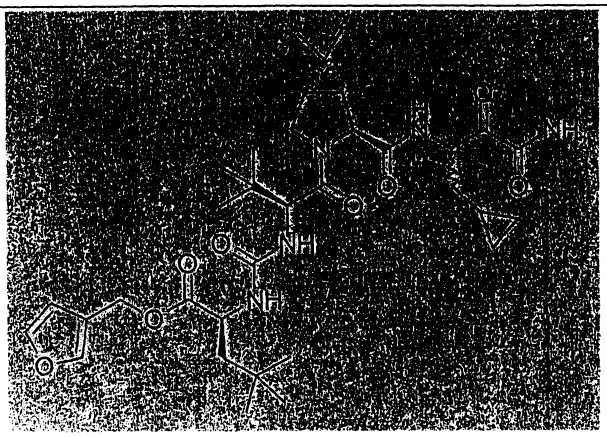
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4404		662	A
4405		656	A
4406		686	A

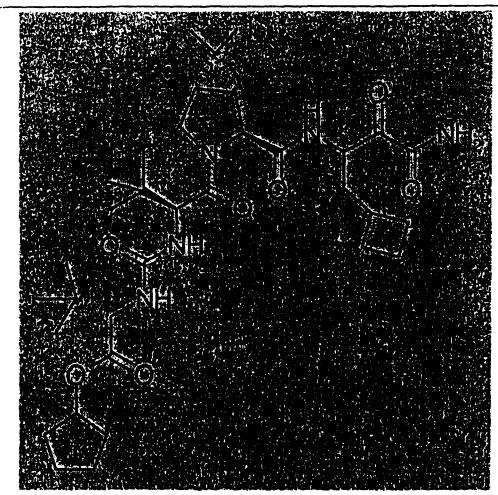
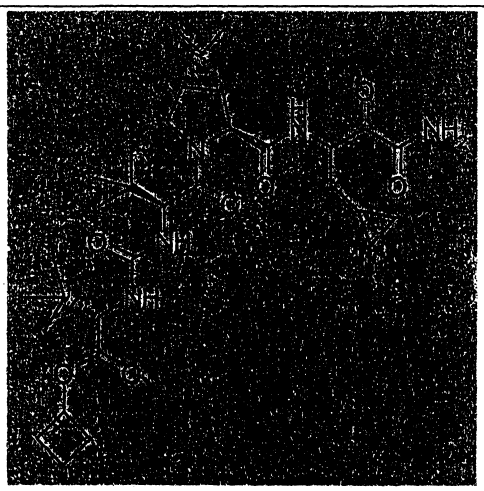
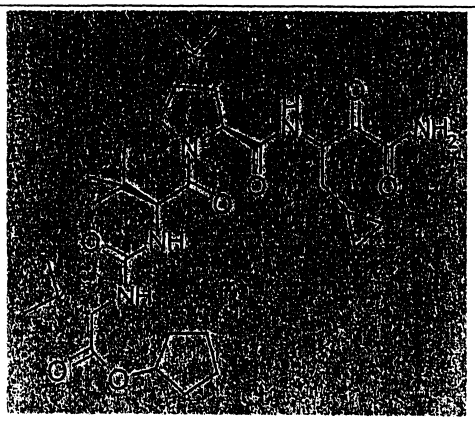
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4407		660	A
4408		634	A
4409		632	A

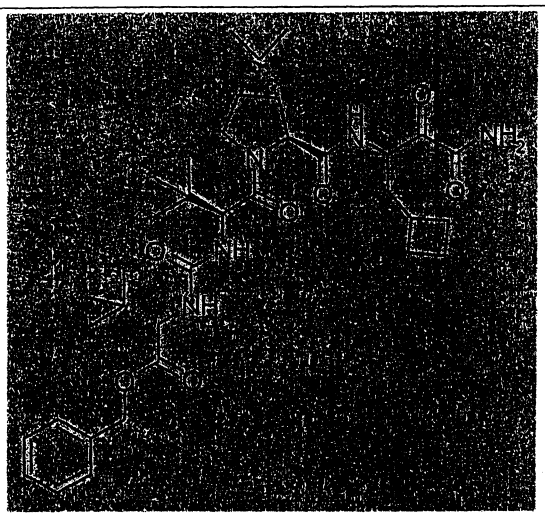
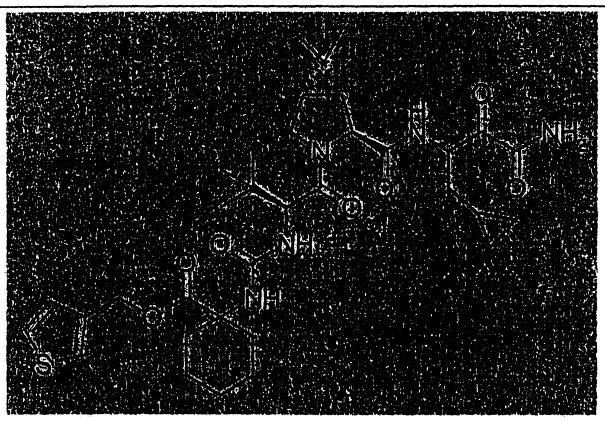
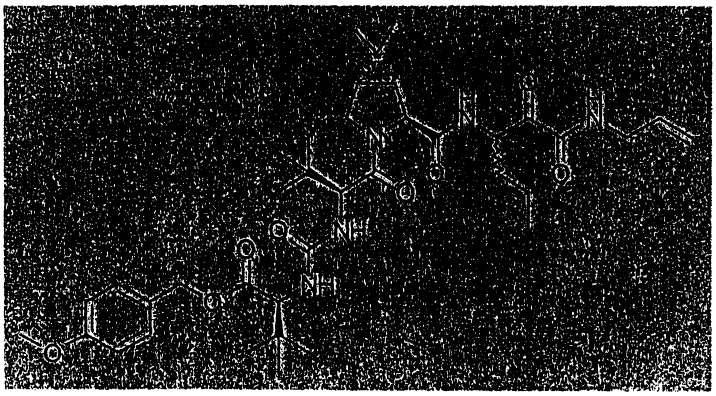
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4410		590	A
4411		654	A
4412		606	A

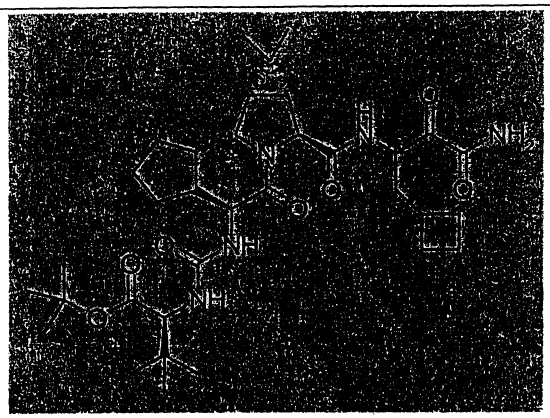
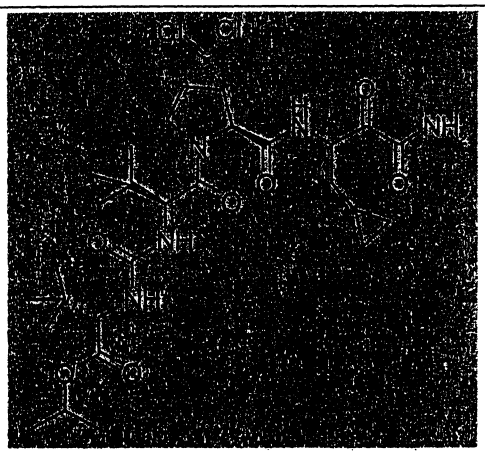
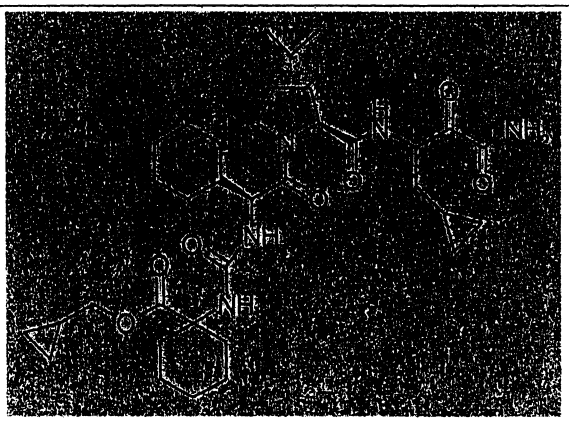
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4413		658	A
4414		620	A
4415		662	A

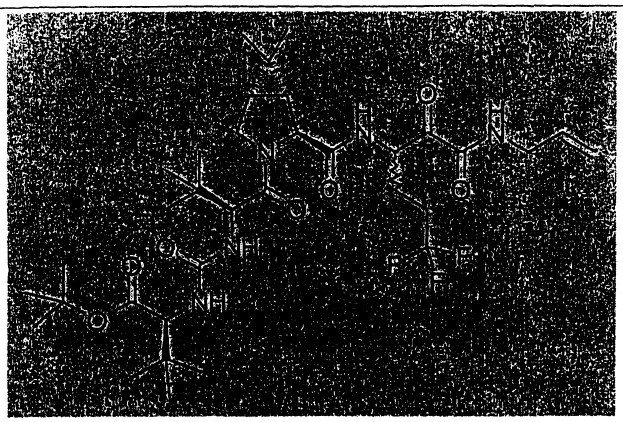
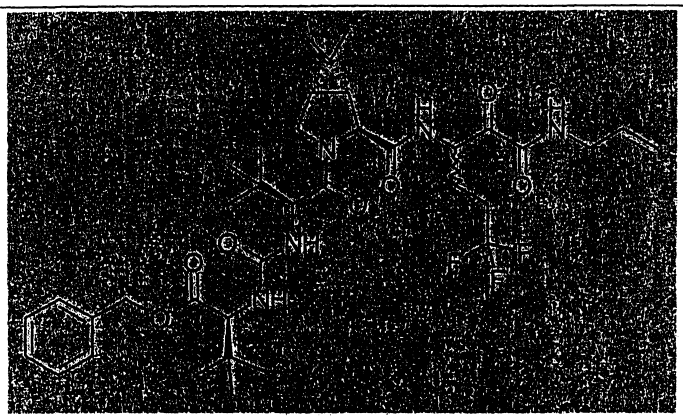
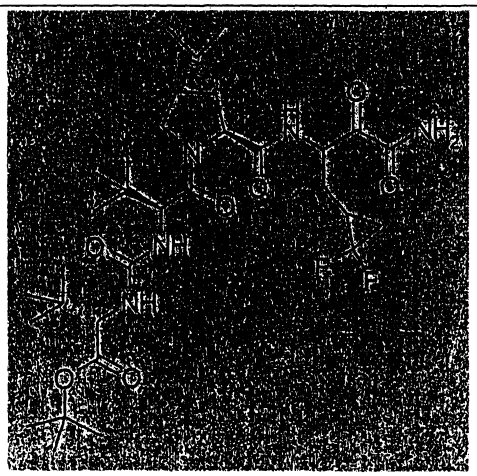
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4416		648	A
4417		694	A
4418		666	A

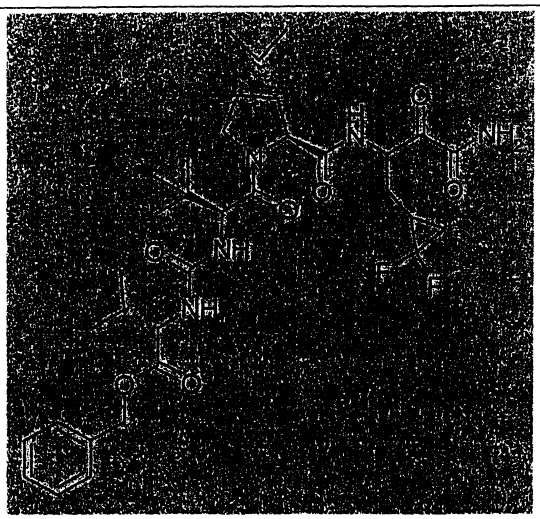
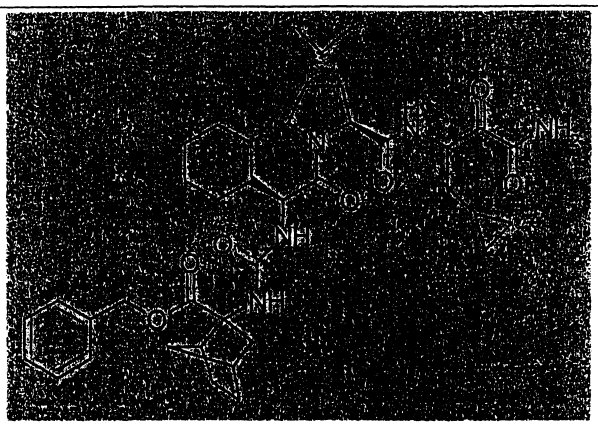
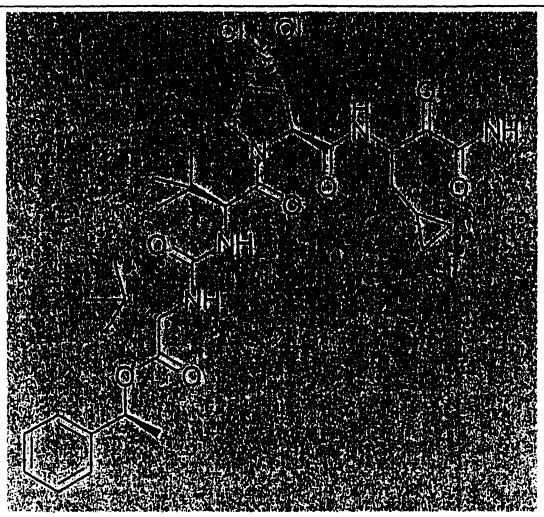
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4419		660	A
4420		680	A
4421		658	A

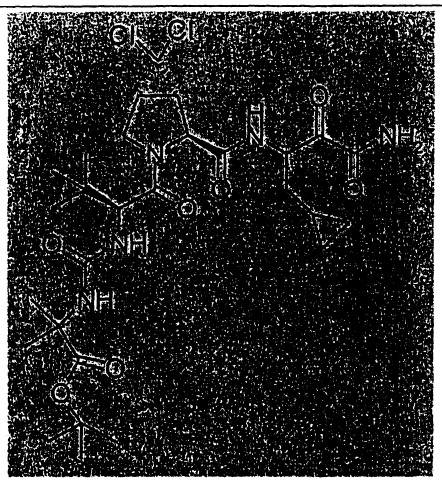
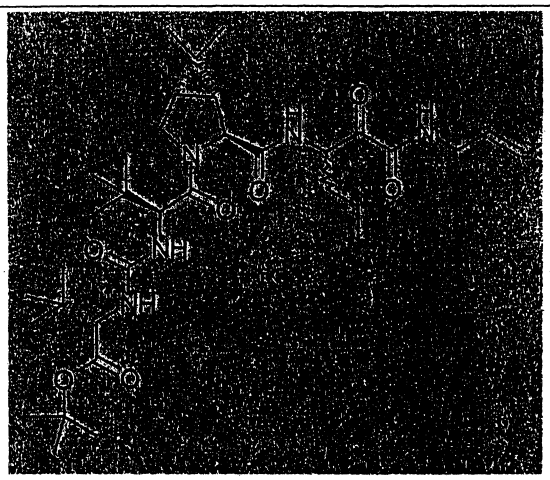
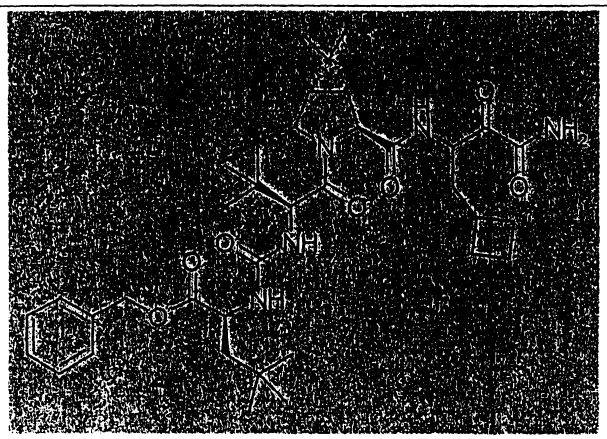
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4422		646	A
4423		618	A
4424		618	A

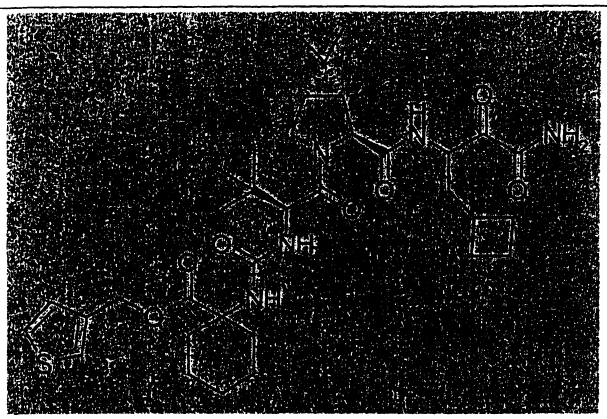
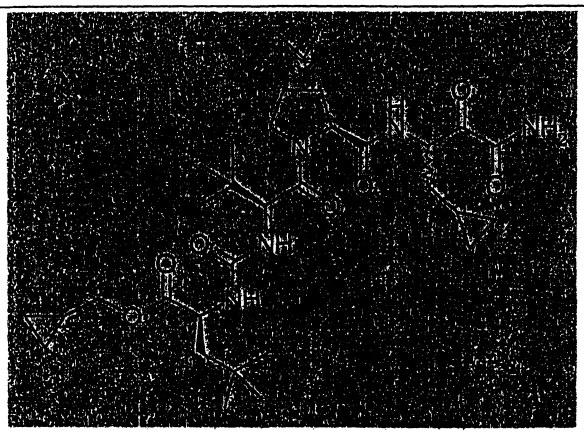
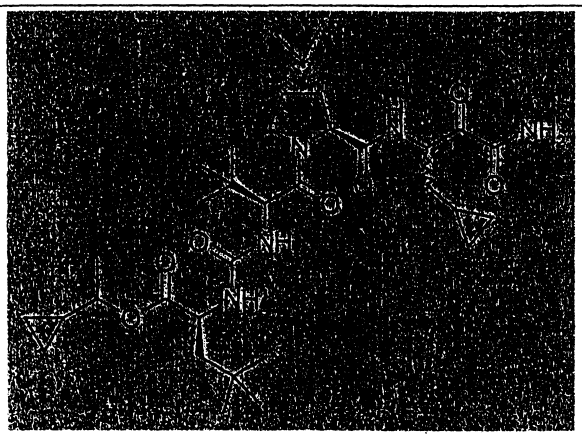
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4425		682	A
4426		672	A
4427		712	A

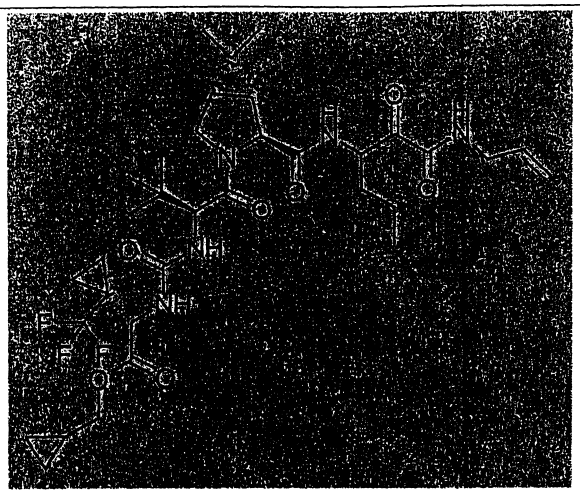
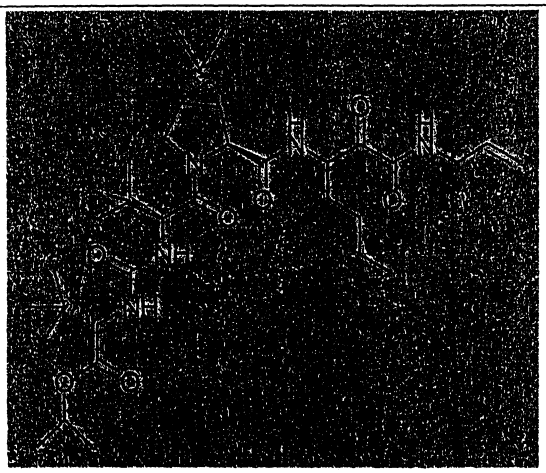
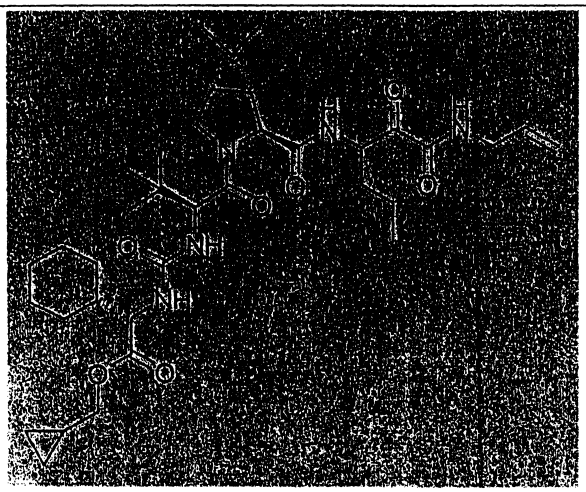
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4428		646	A
4429		647	A
4430		656	A

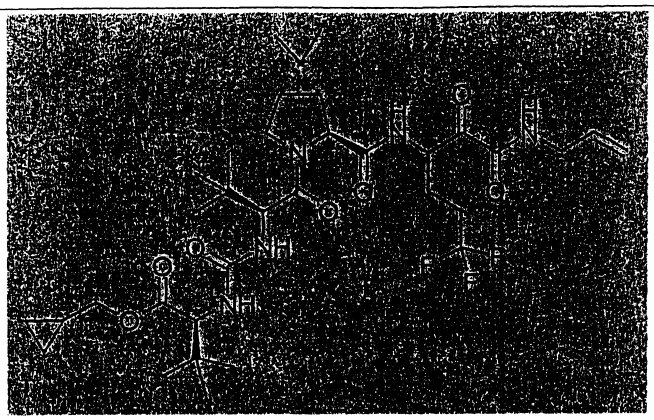
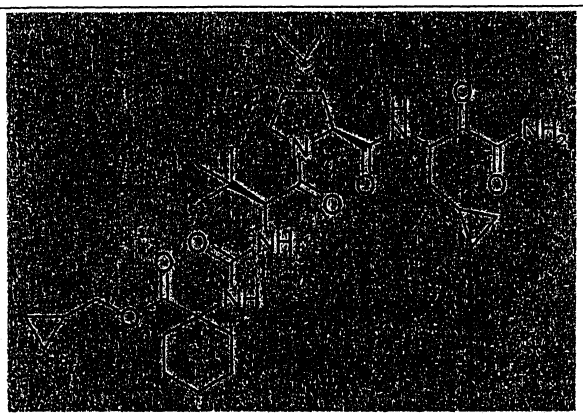
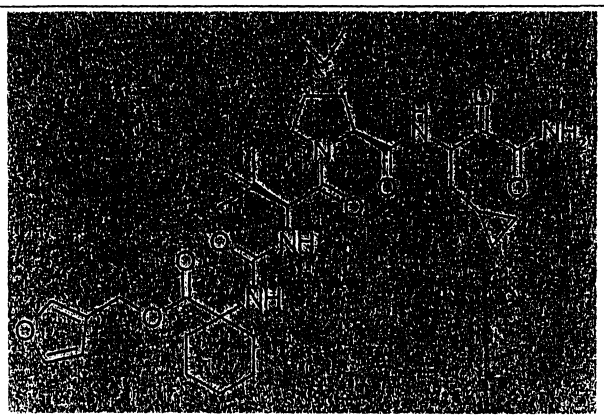
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4431		702	A
4432		736	A
4433		656	A

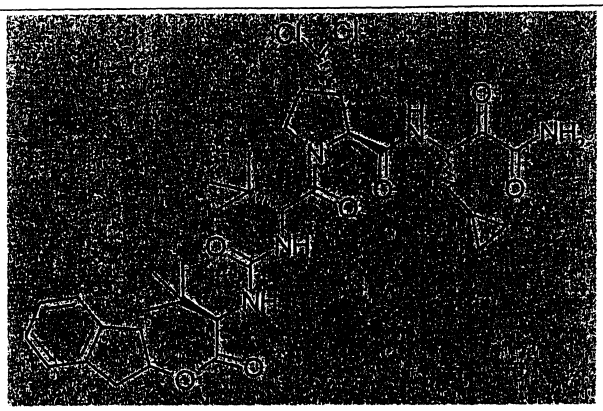
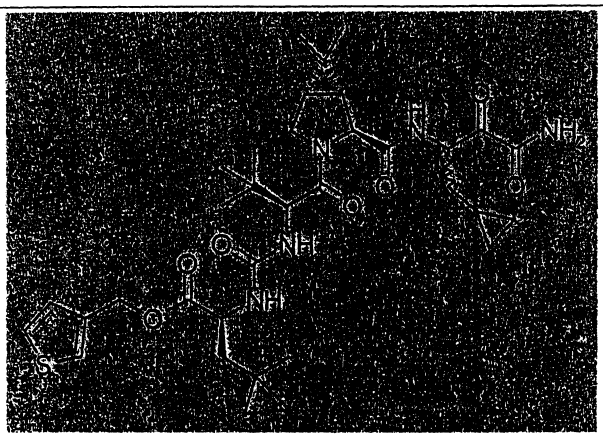
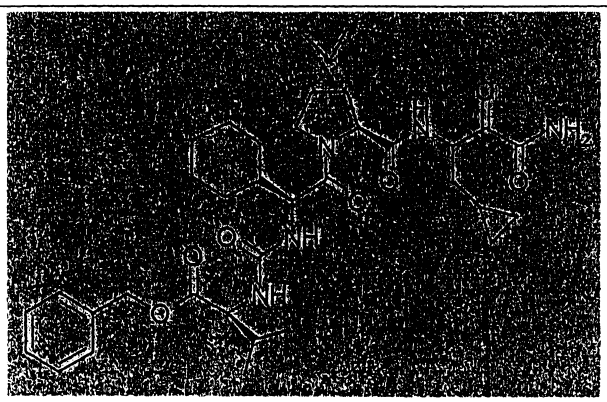
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4434		676	A
4435		704	A
4436		709	A

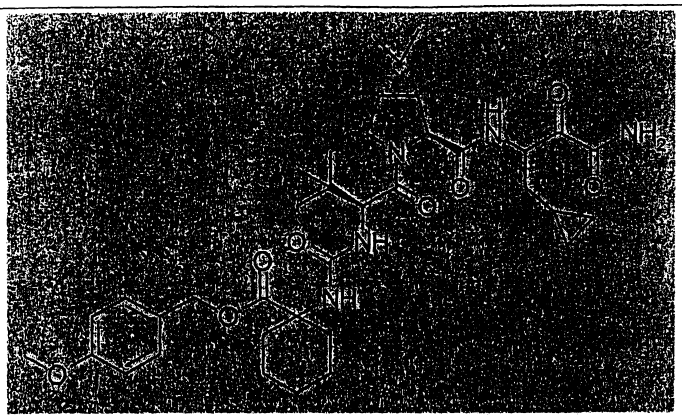
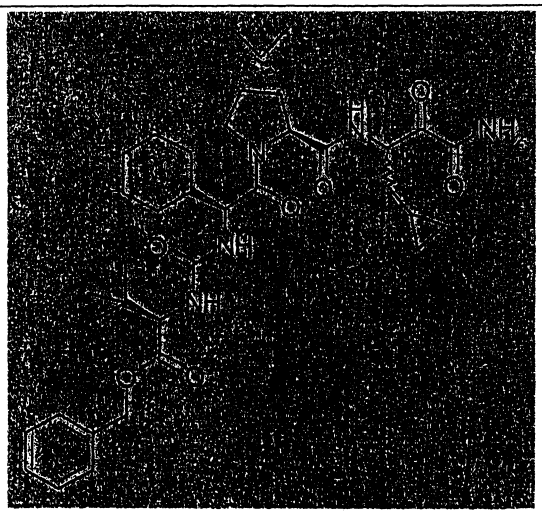
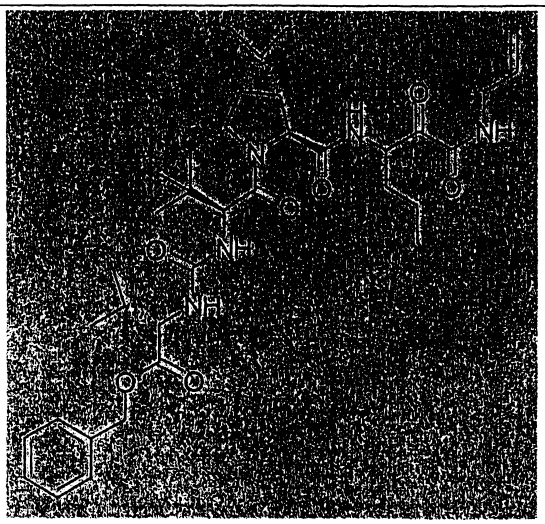
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4437		633	A
4438		648	A
4439		682	A

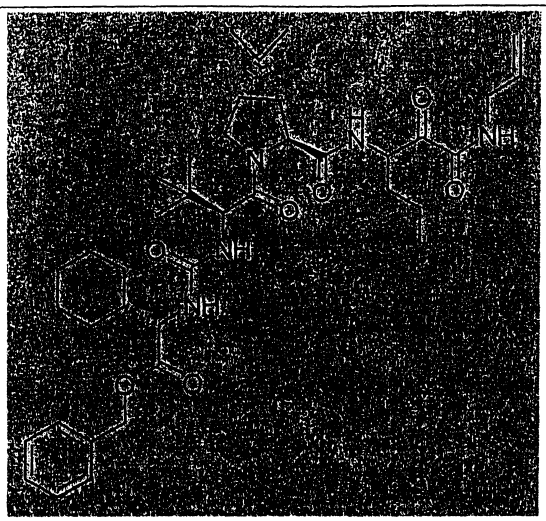
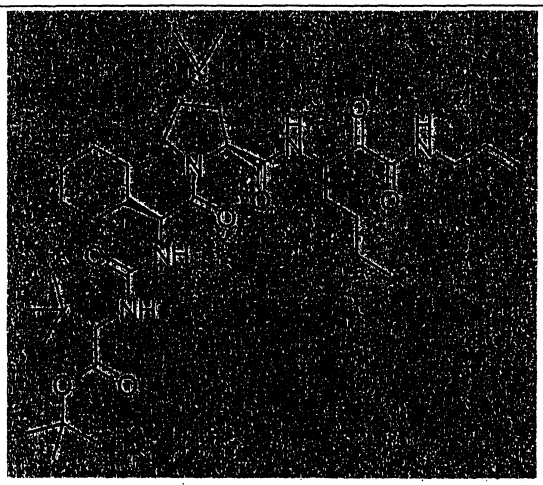
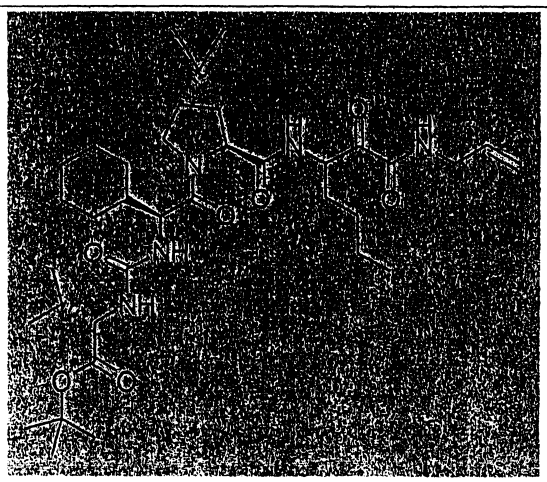
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4440		686	A
4441		632	A
4442		646	A

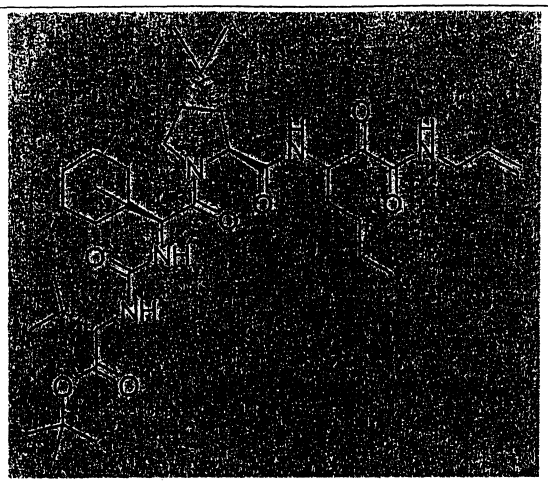
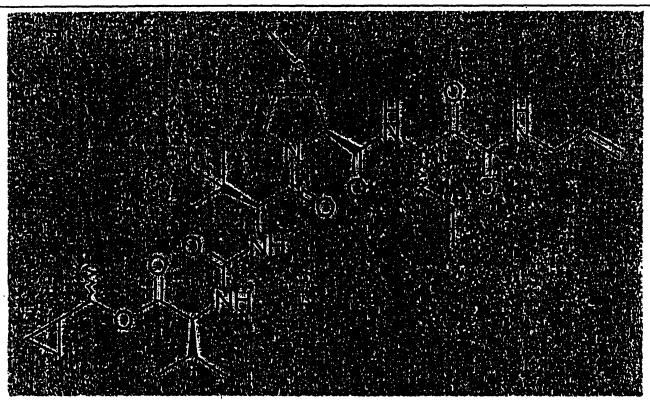
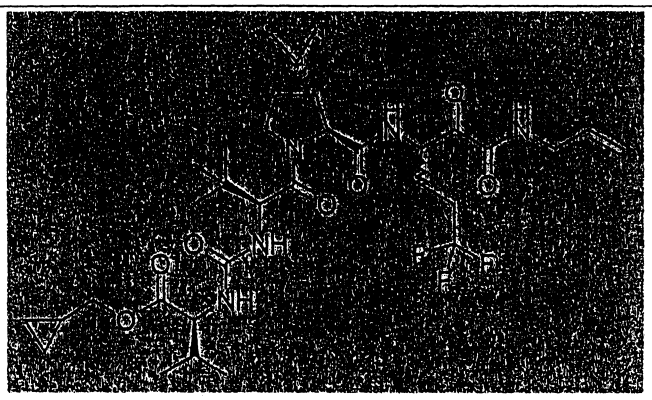
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4443		698	A
4444		648	A
4445		672	A

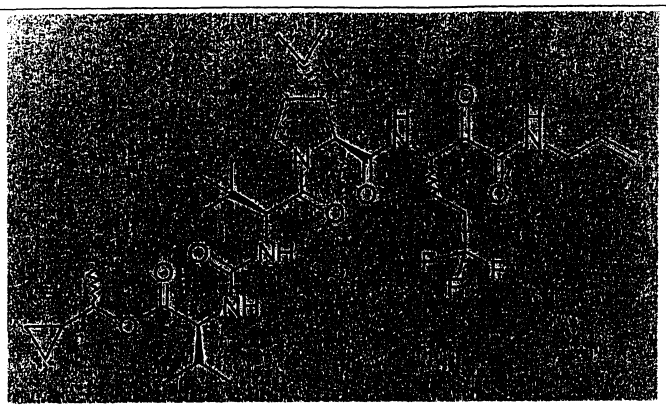
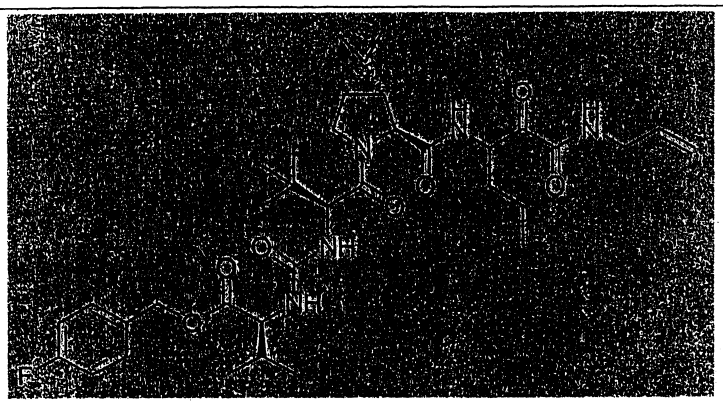
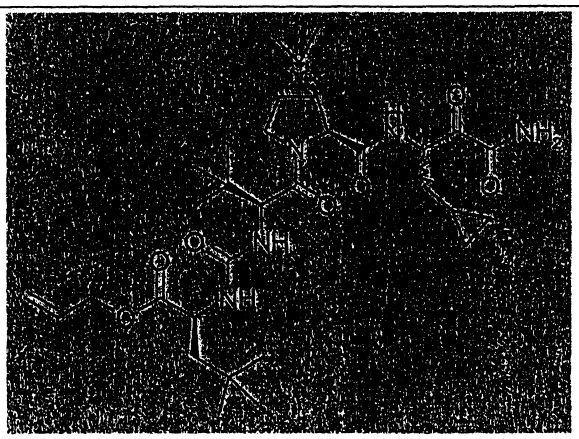
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4446		700	A
4447		630	A
4448		656	A

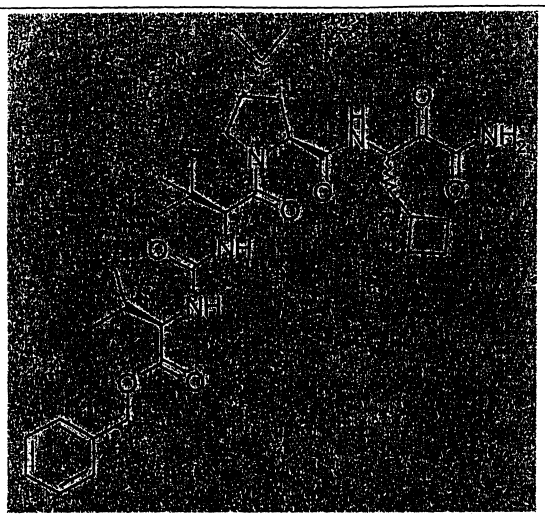
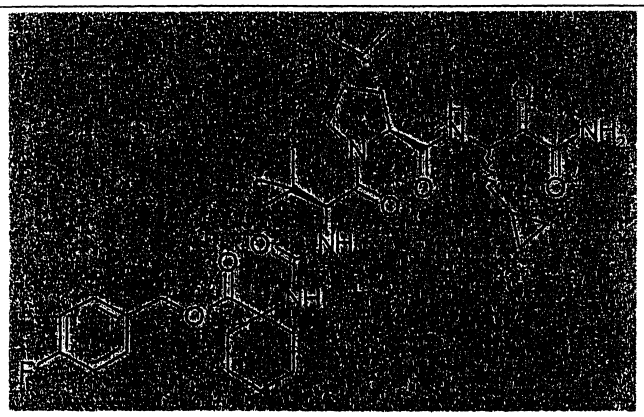
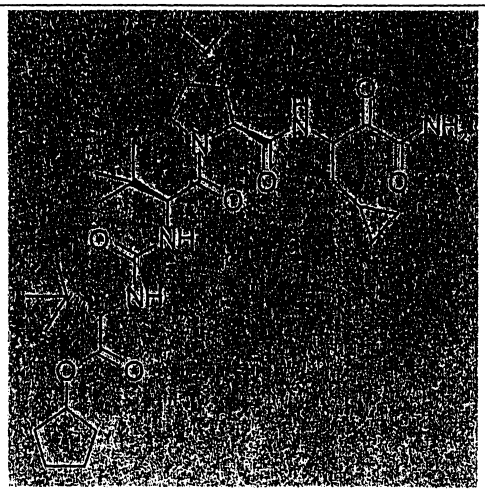
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4449		721	A
4450		674	A
4451		680	A

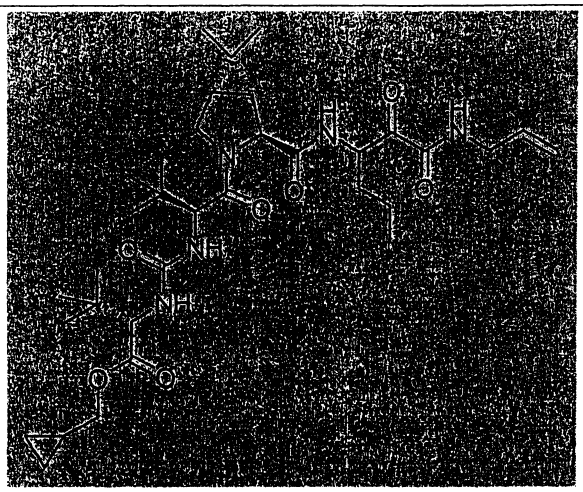
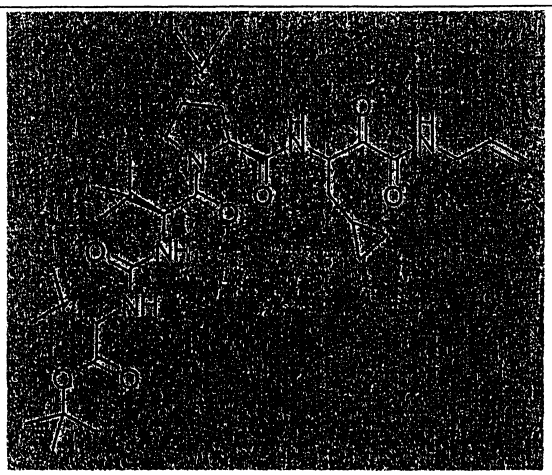
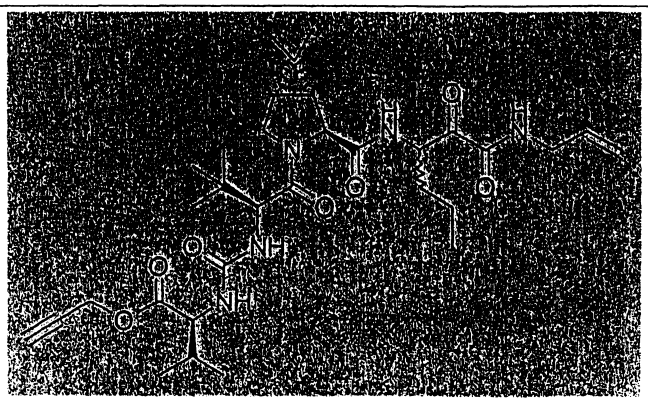
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4452		696	A
4453		680	A
4454		668	A

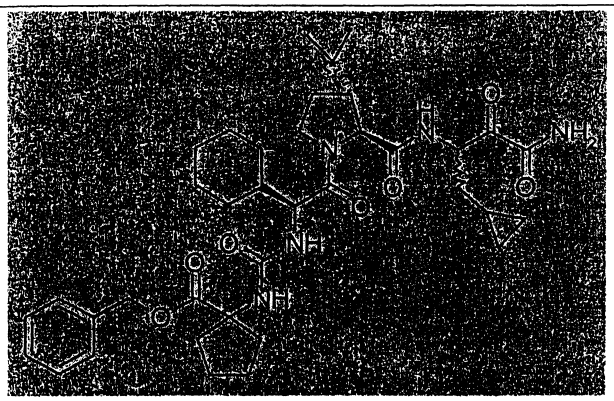
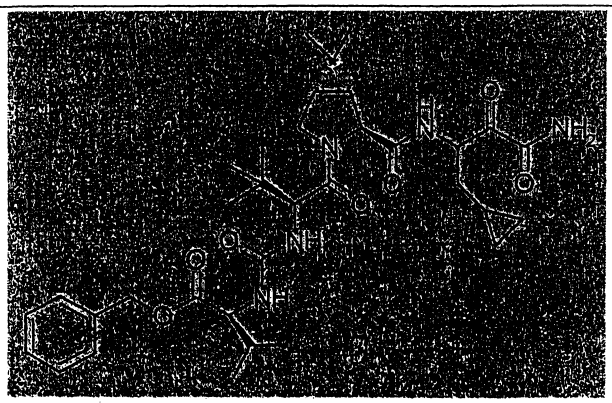
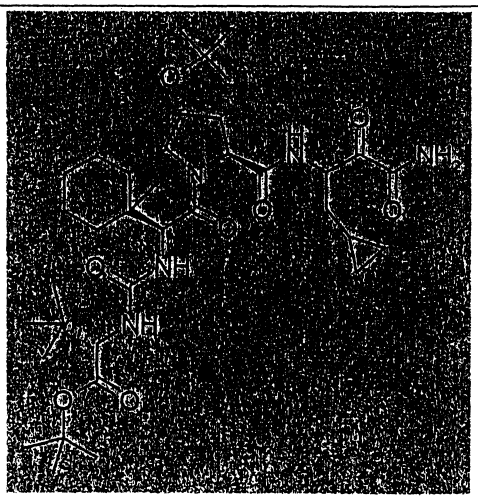
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4455		708	A
4456		688	A
4457		674	A

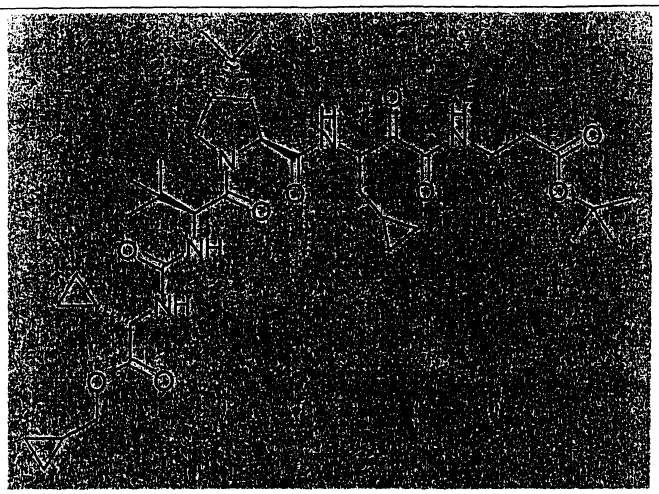
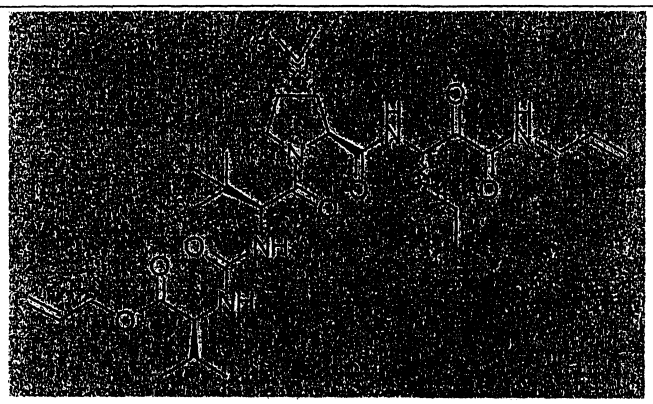
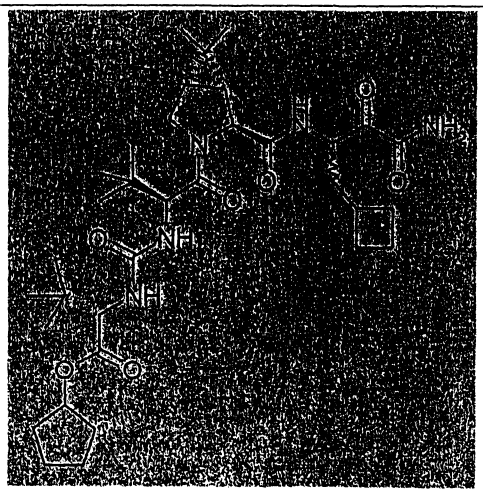
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4458		688	A
4459		646	A
4460		686	A

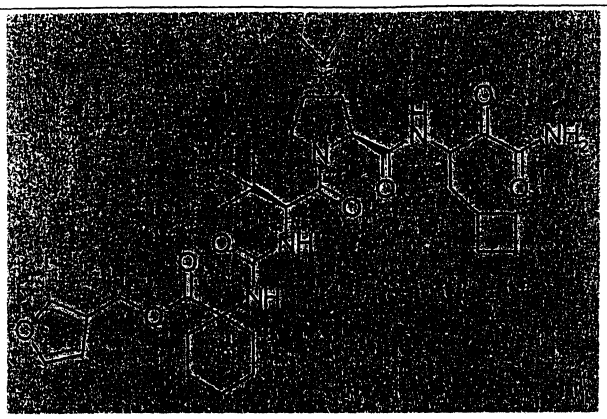
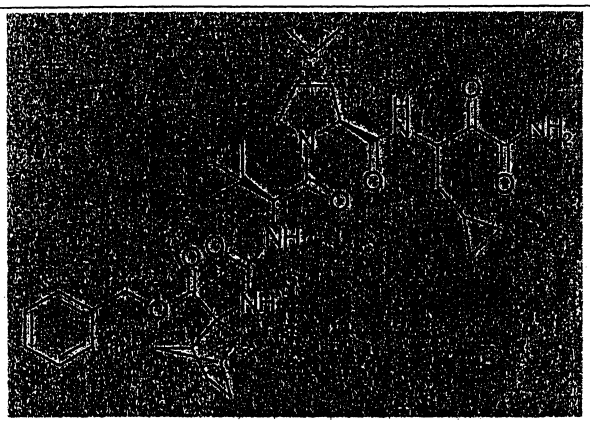
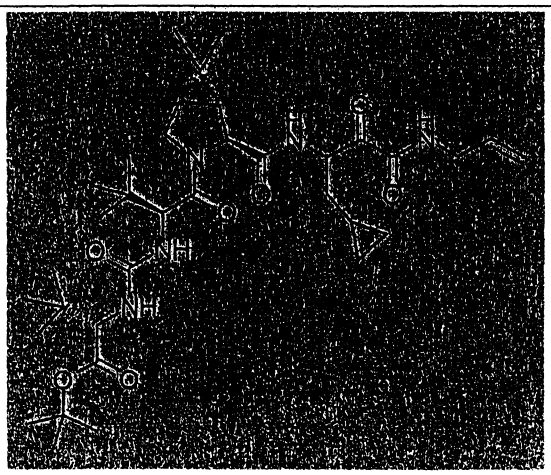
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4461		700	A
4462		686	A
4463		618	A

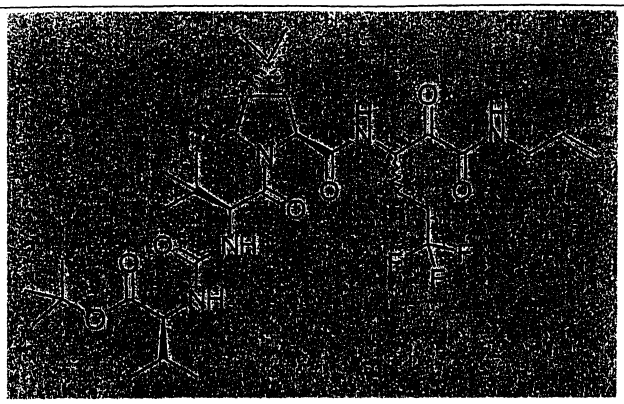
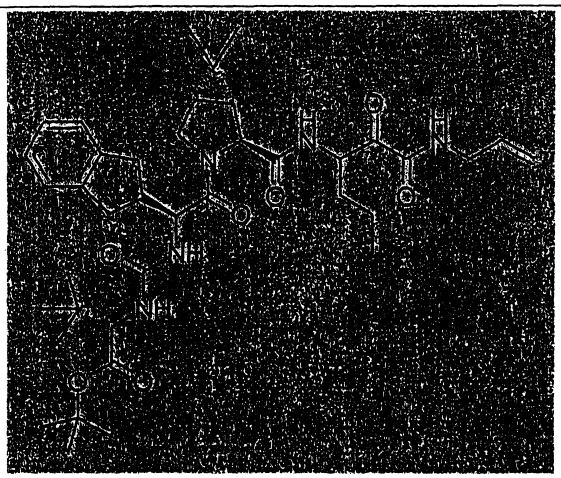
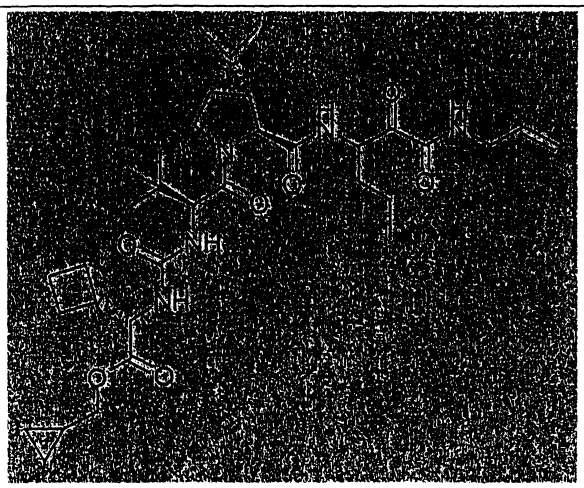
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4464		654	A
4465		684	A
4466		632	A

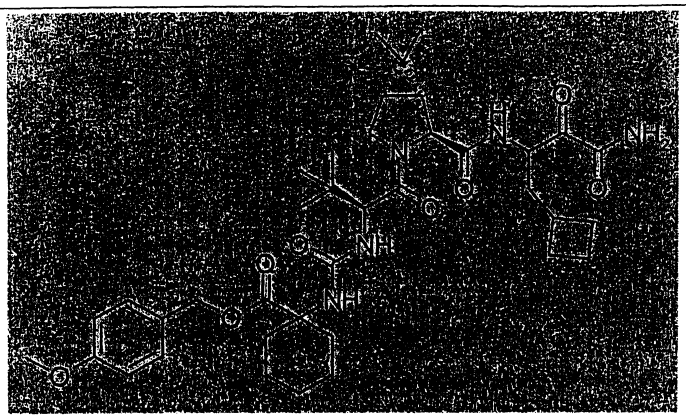
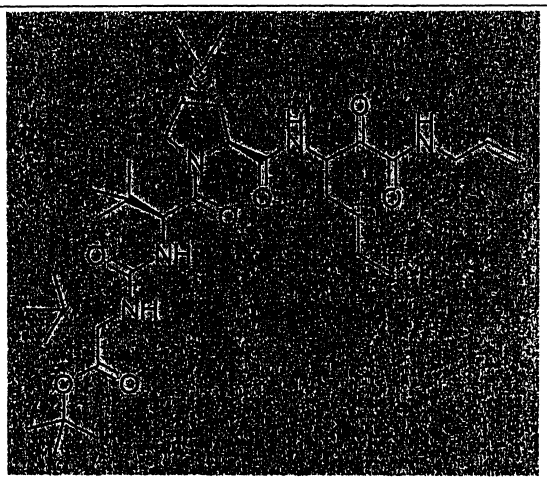
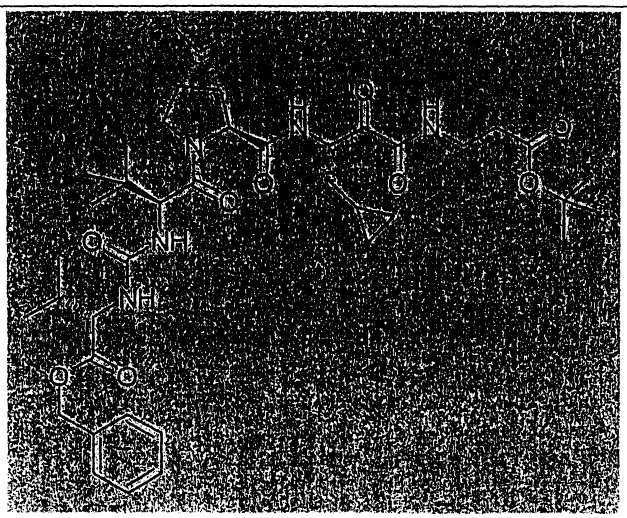
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4467		646	A
4468		646	A
4469		616	A

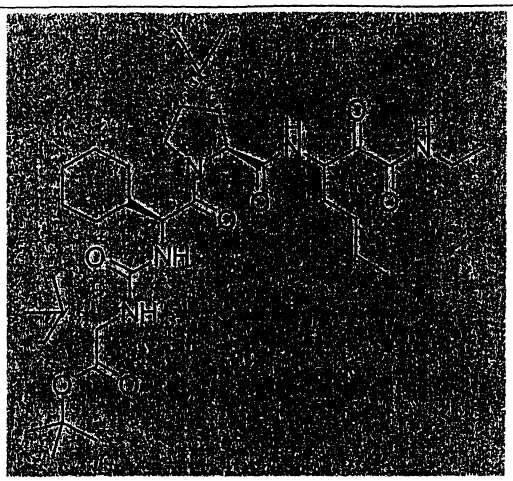
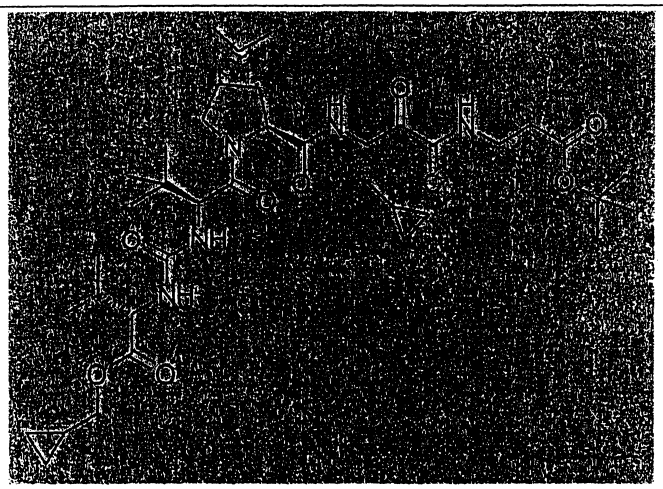
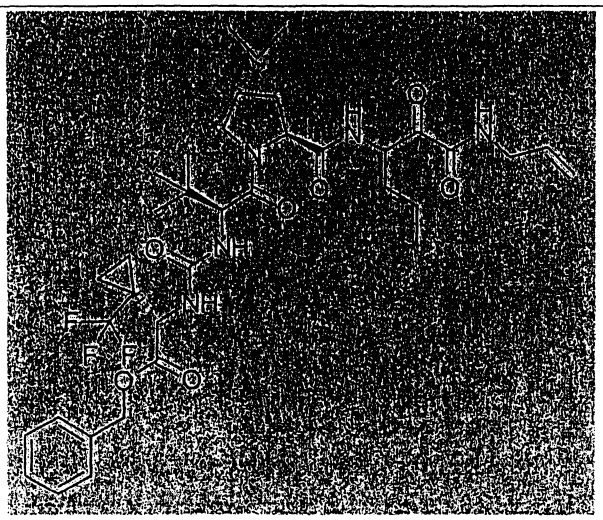
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4470		678	A
4471		654	A
4472		690	A

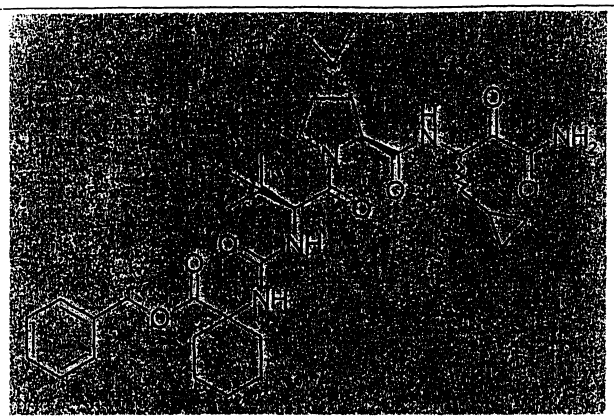
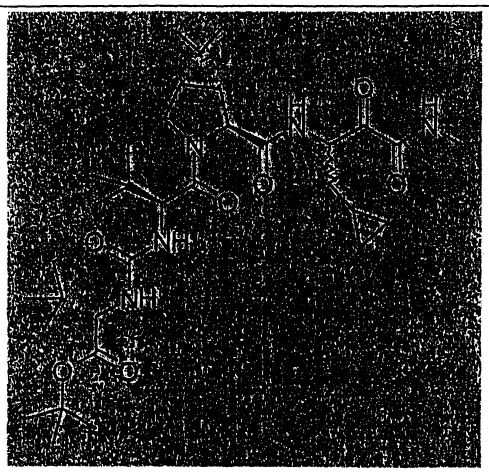
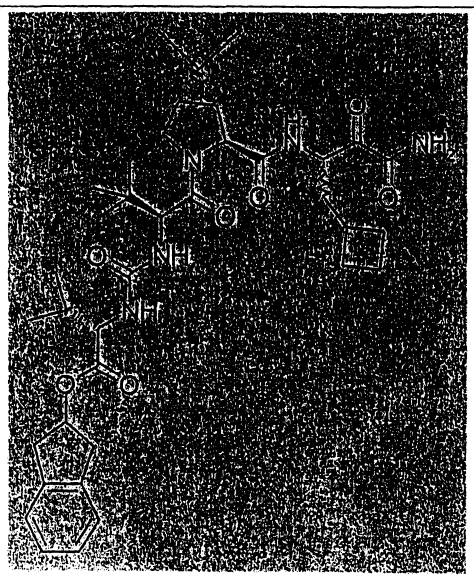
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4473		730	A
4474		618	A
4475		660	A

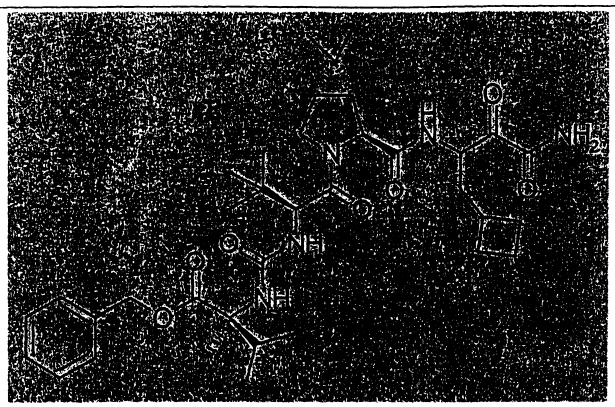
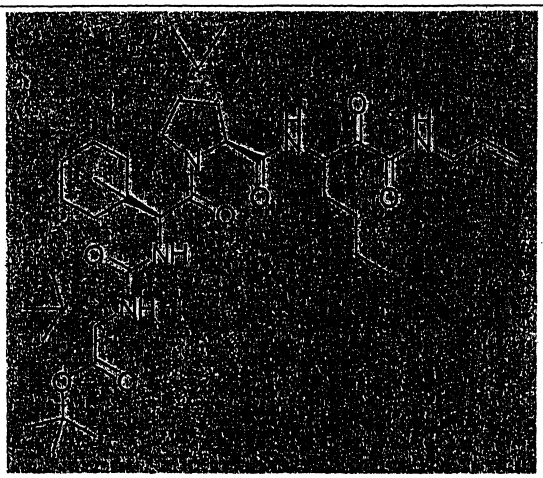
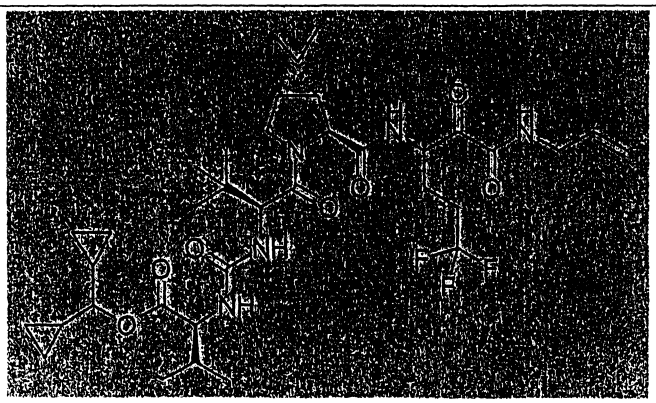
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4476		670	A
4477		678	A
4478		660	A

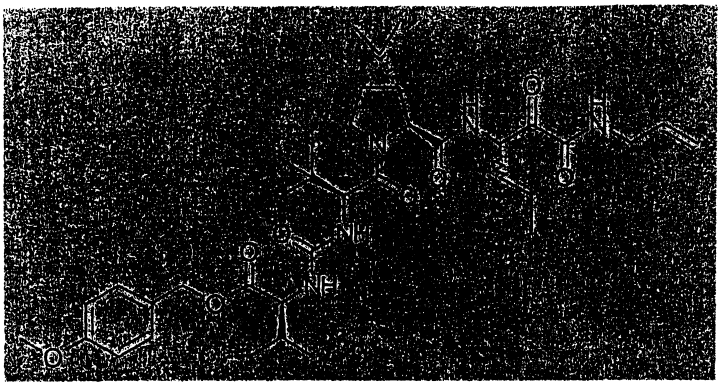
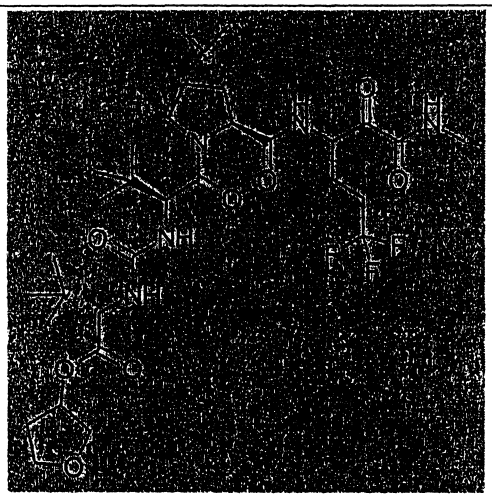
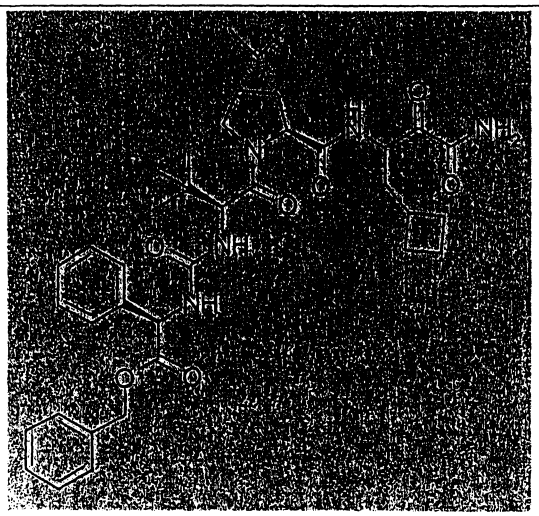
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4479		688	A
4480		708	A
4481		644	A

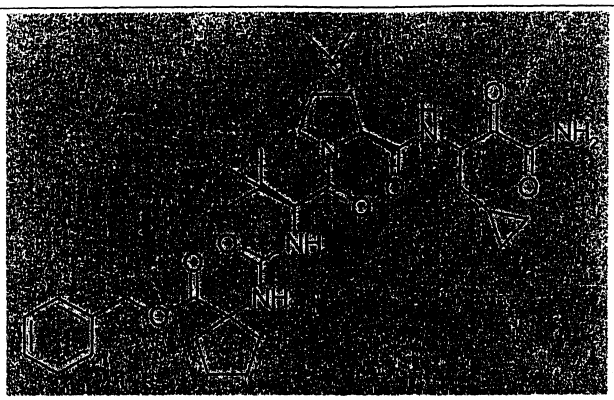
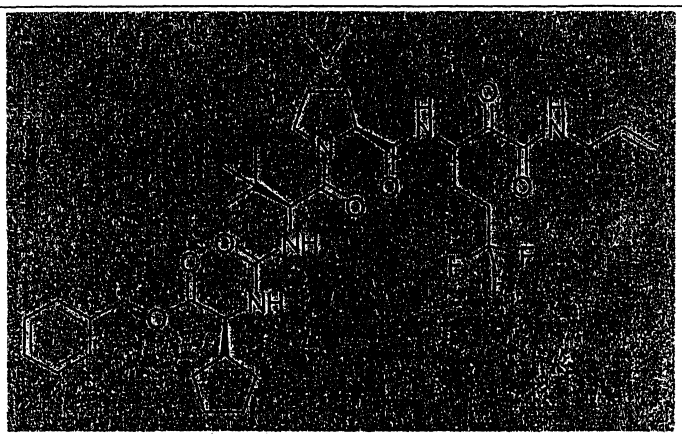
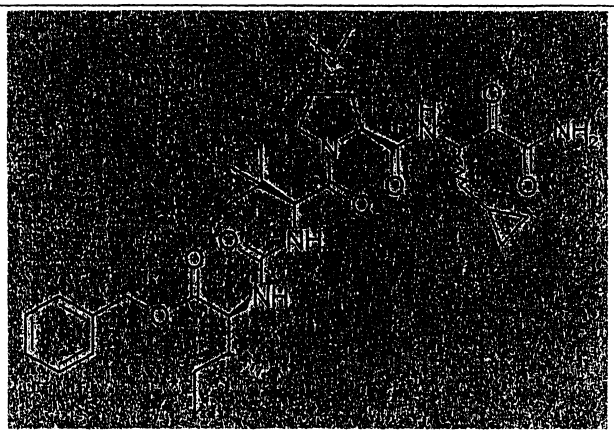
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4482		710	A
4483		662	A
4484		768	A

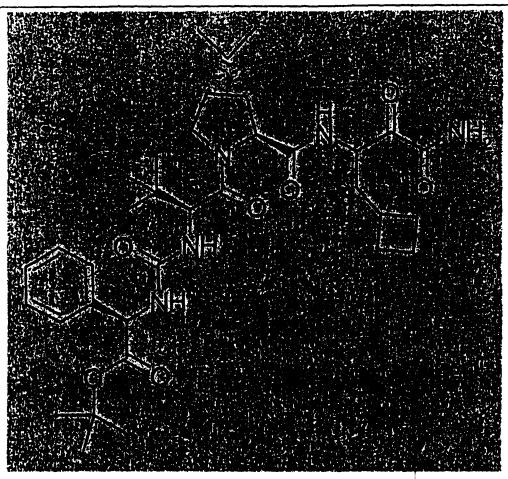
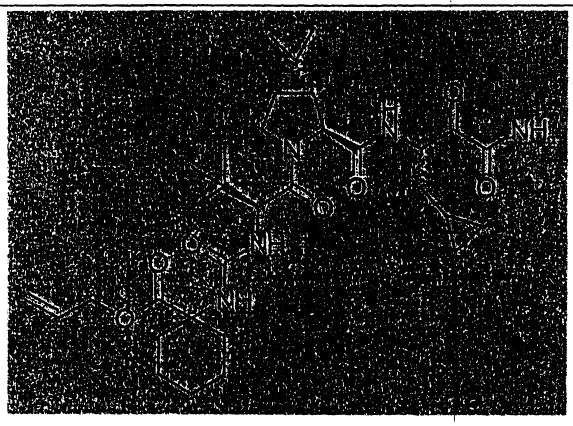
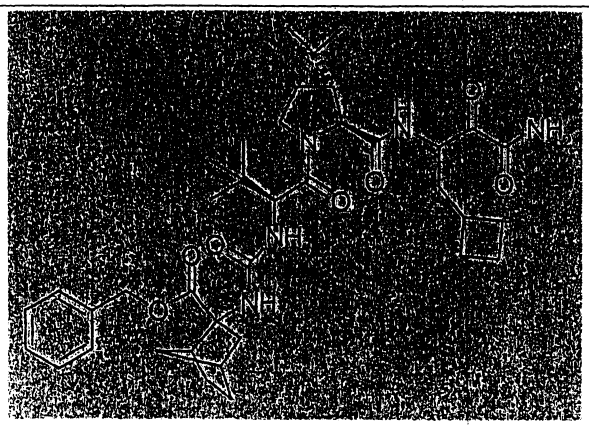
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4485		676	A
4486		732	A
4487		734	A

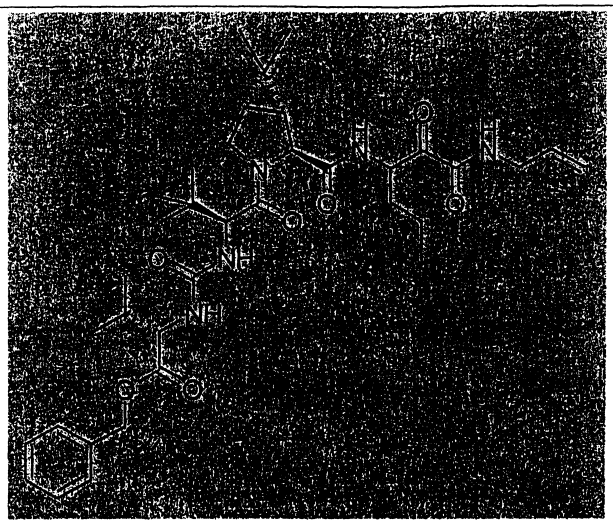
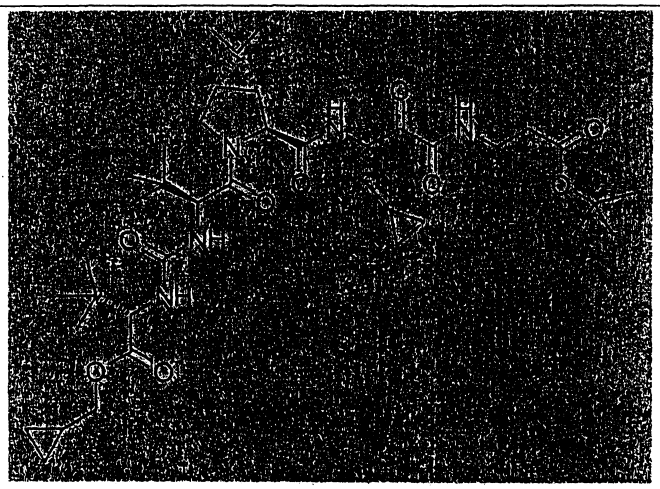
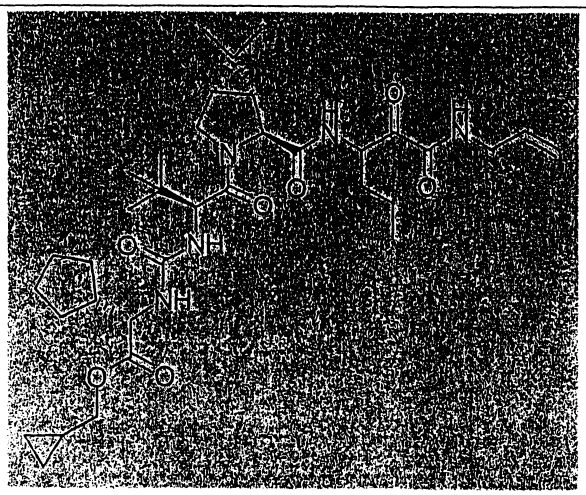
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4488		666	A
4489		634	A
4490		680	A

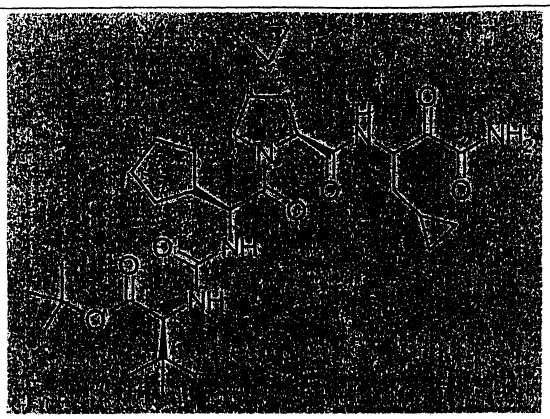
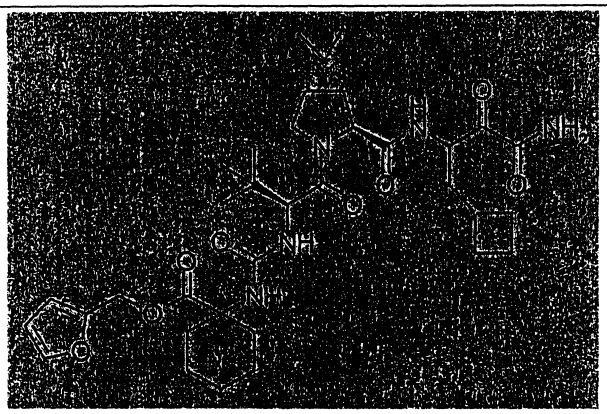
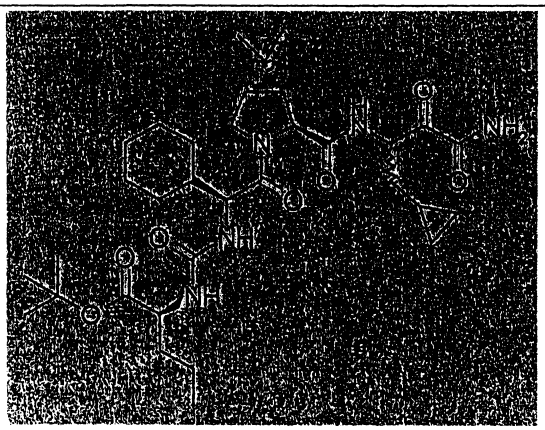
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4491		668	A
4492		702	A
4493		726	A

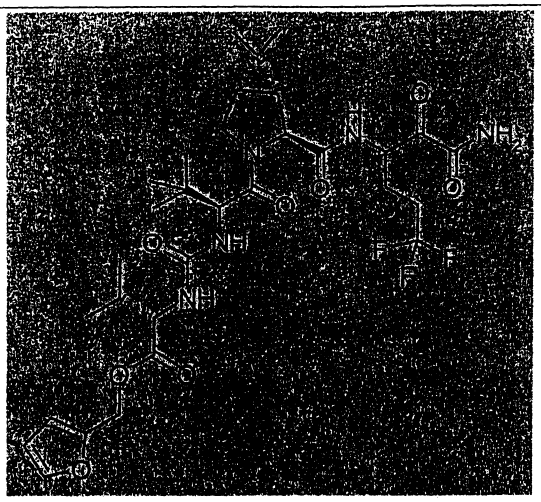
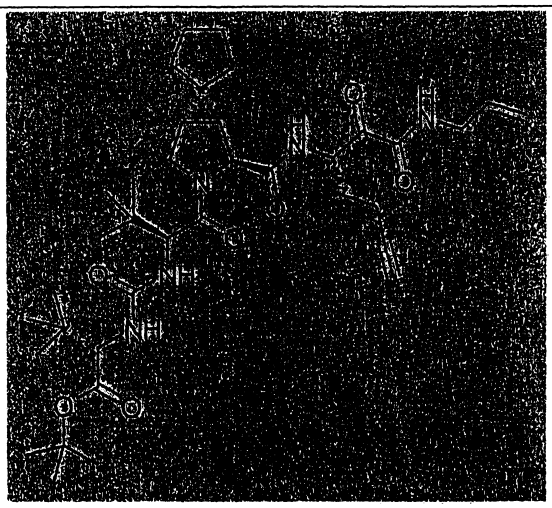
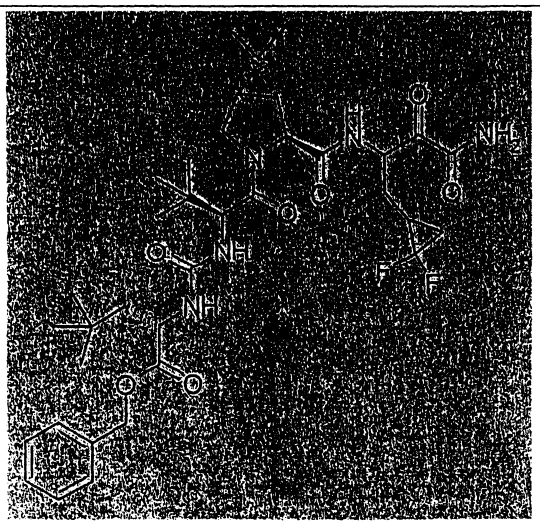
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4494		698	A
4495		690	A
4496		688	A

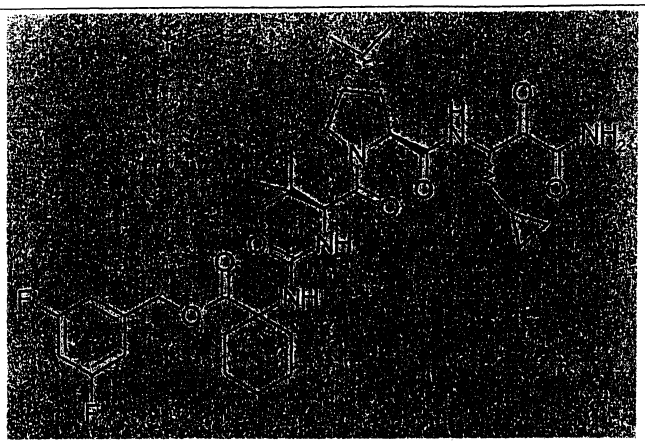
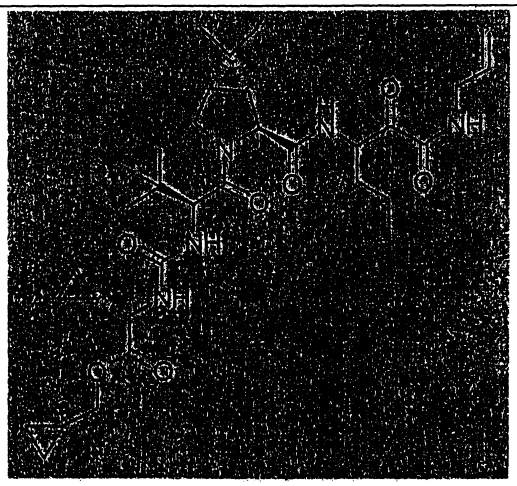
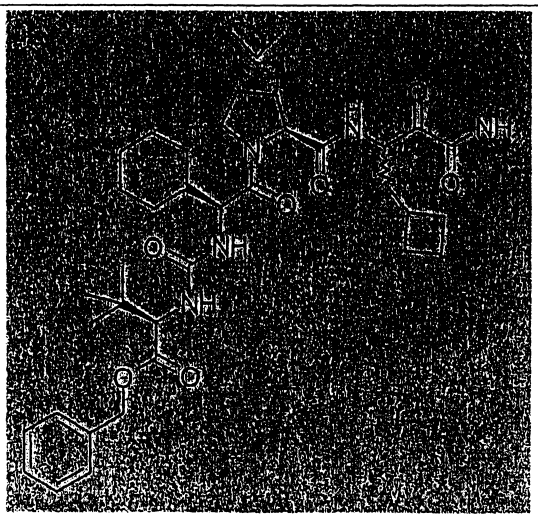
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4497		652	A
4498		748	A
4499		654	A

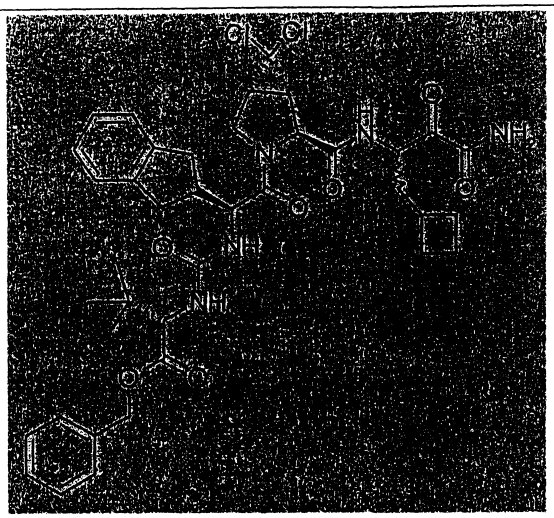
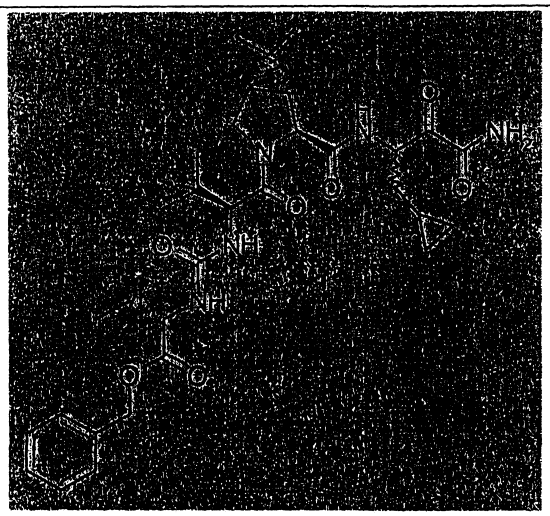
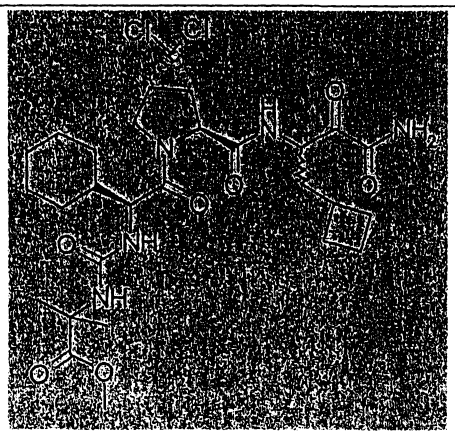
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4500		654	A
4501		616	A
4502		692	A

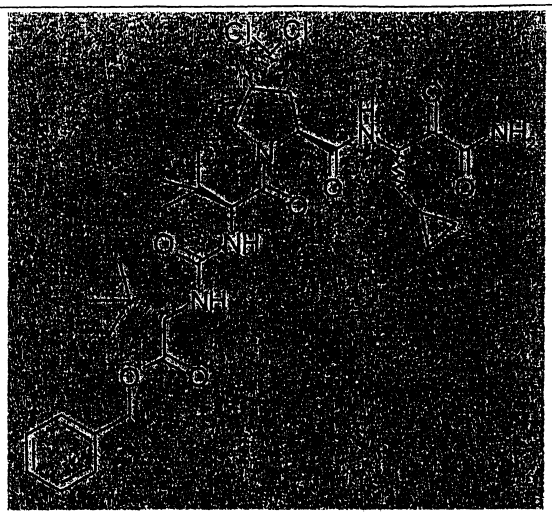
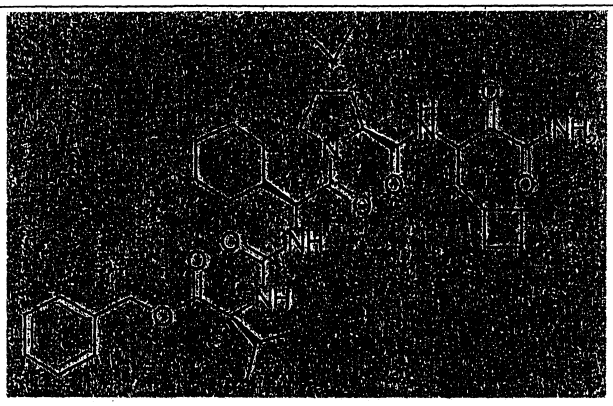
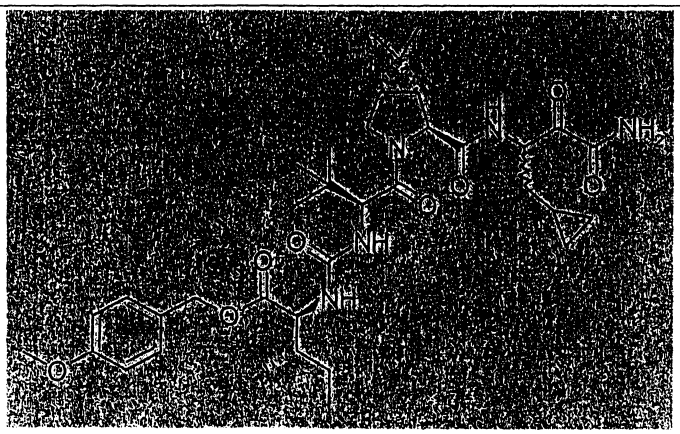
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4503		682	A
4504		746	A
4505		658	A

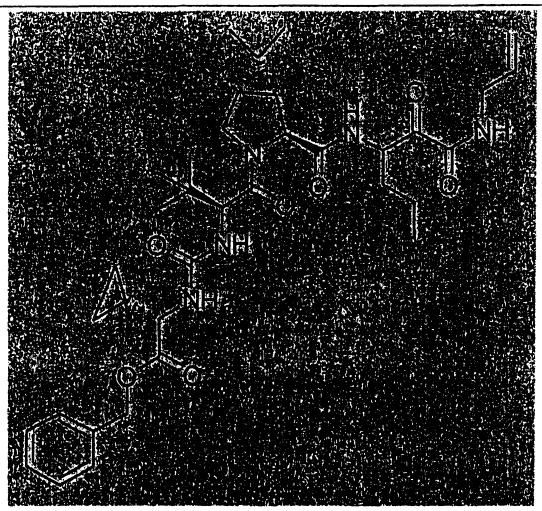
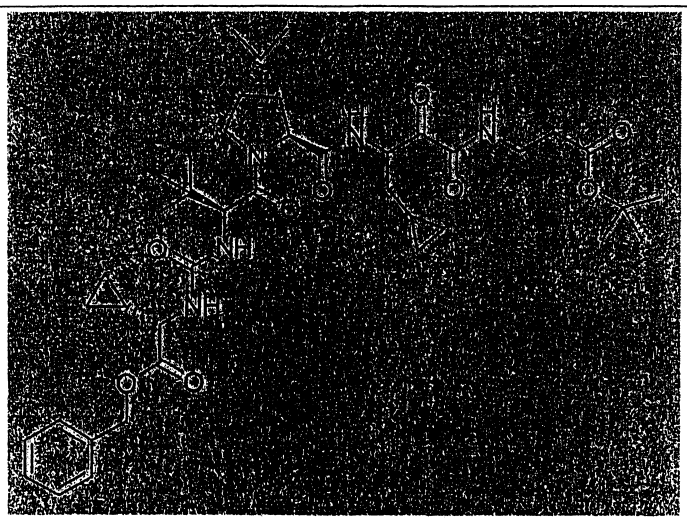
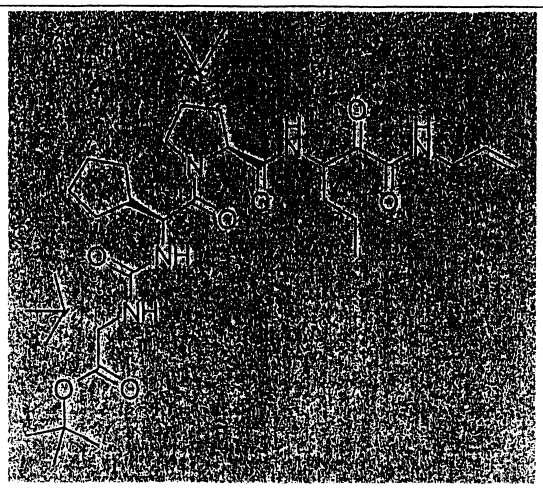
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4506		632	A
4507		670	A
4508		646	A

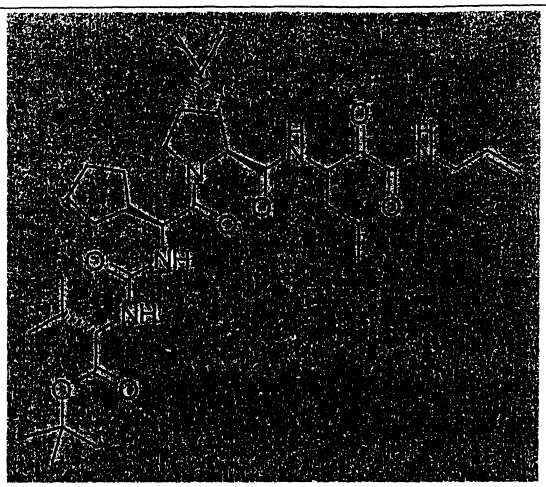
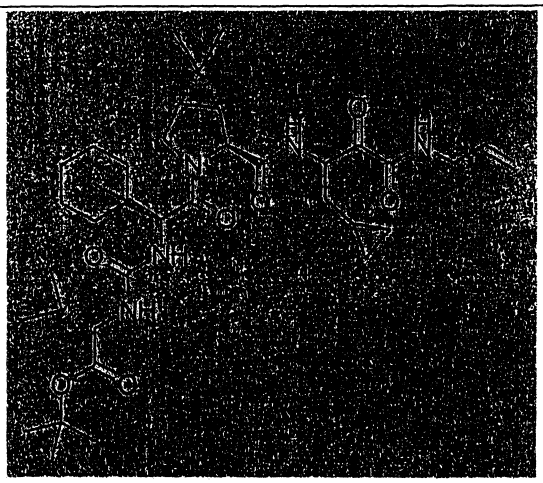
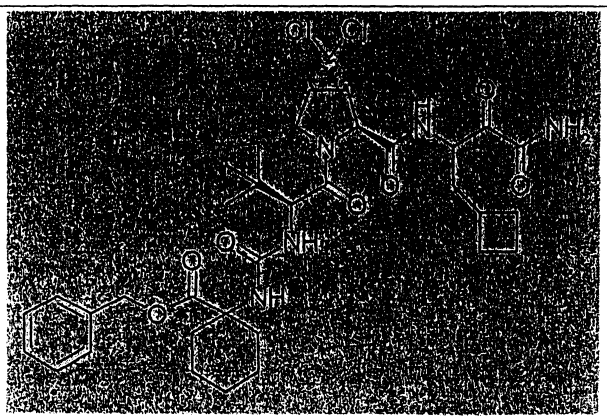
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4509		672	A
4510		684	A
4511		704	A

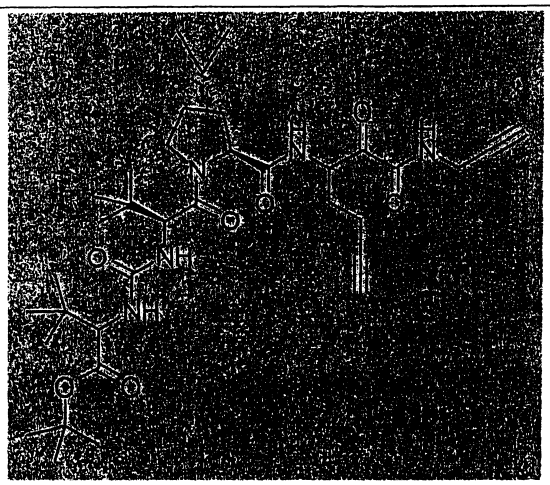
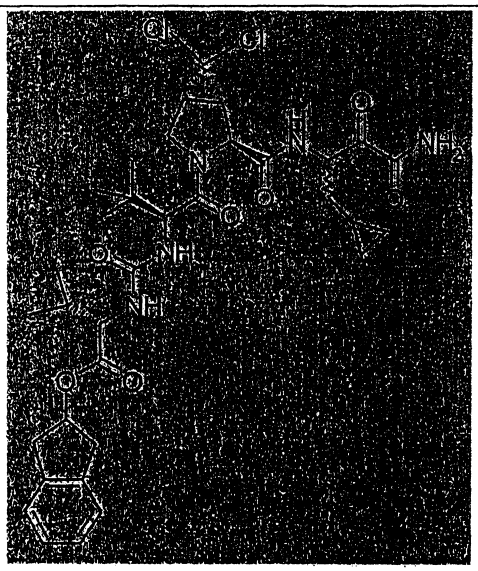
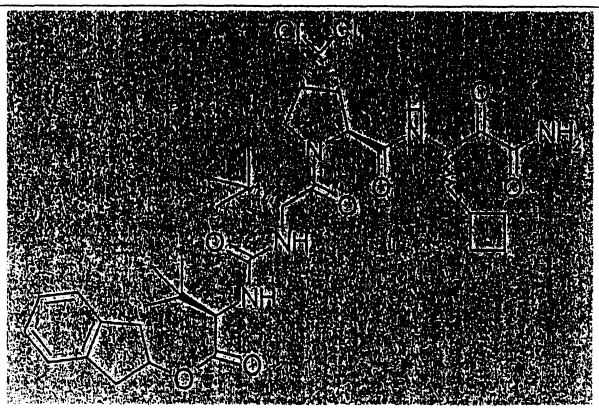
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4512		702	A
4513		630	A
4514		694	A

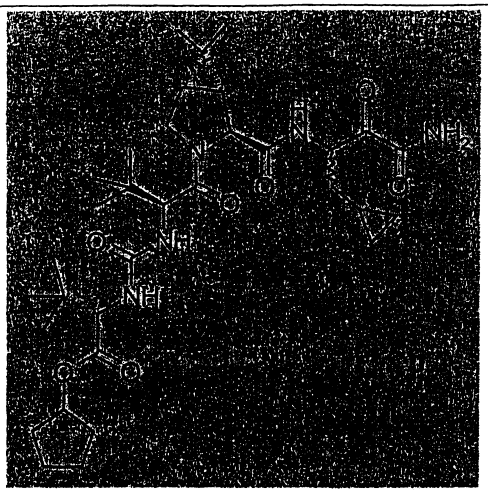
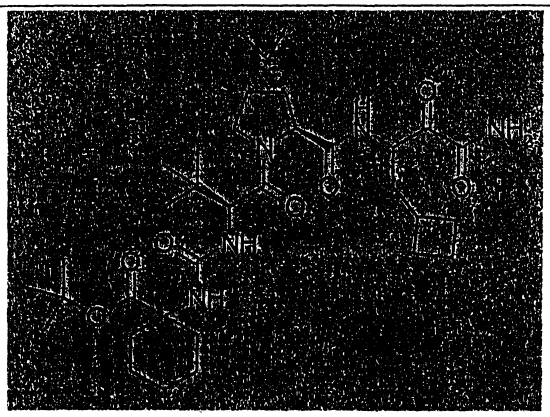
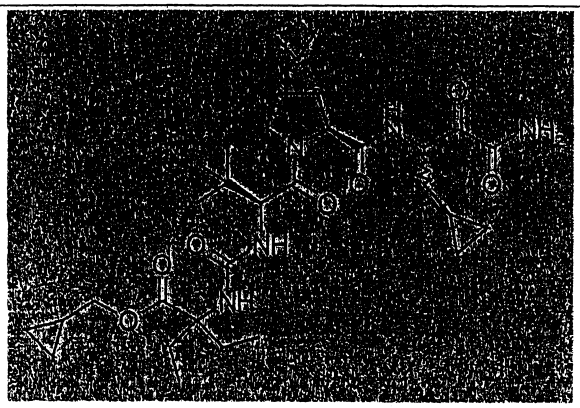
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4515		769	A
4516		626	A
4517		631	A

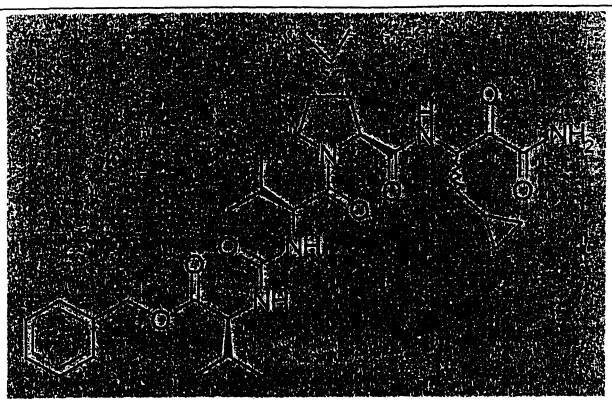
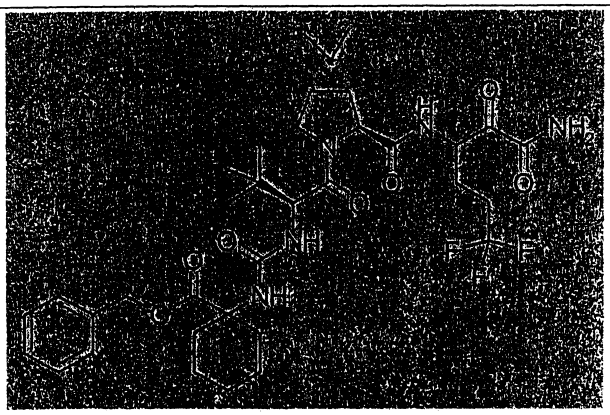
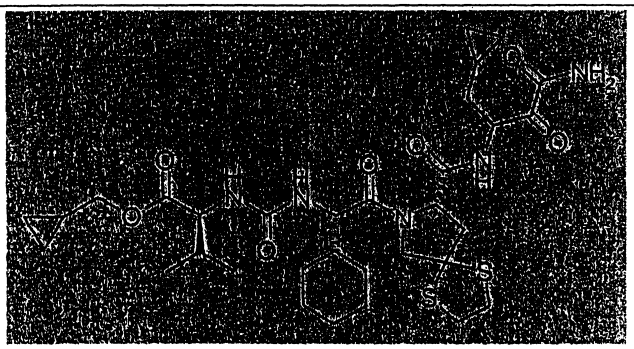
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4518		695	A
4519		694	A
4520		684	A

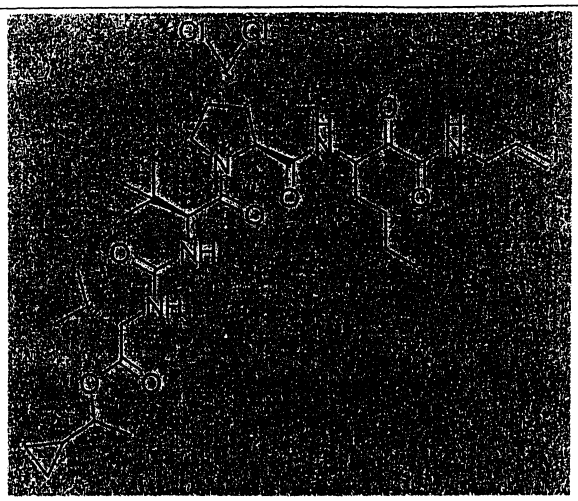
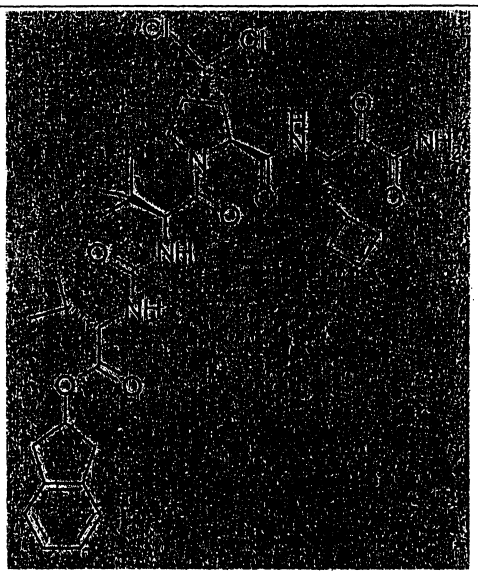
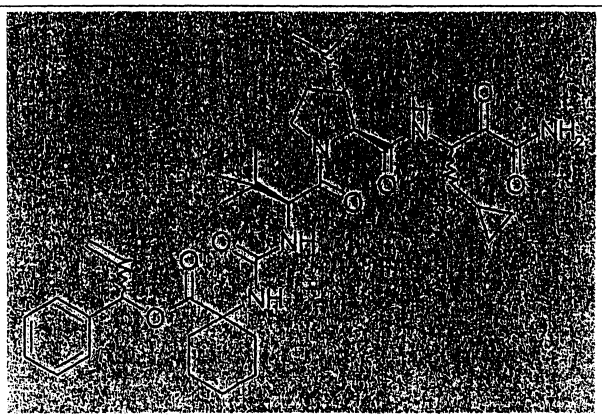
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4522		666	A
4523		766	A
4524		660	A

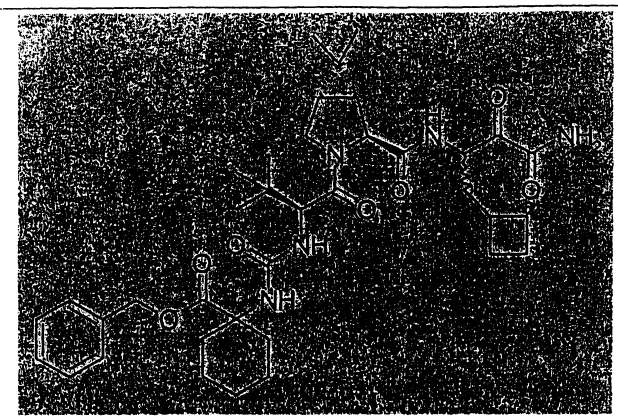
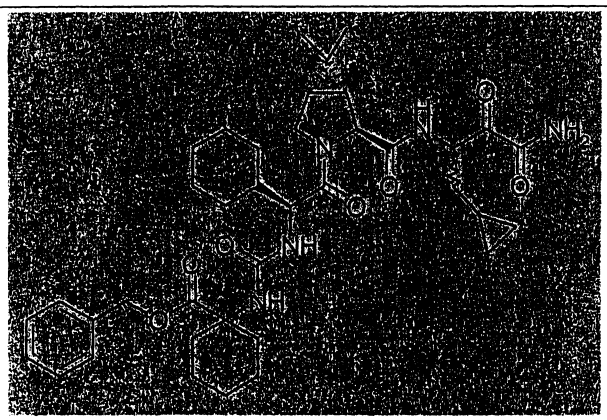
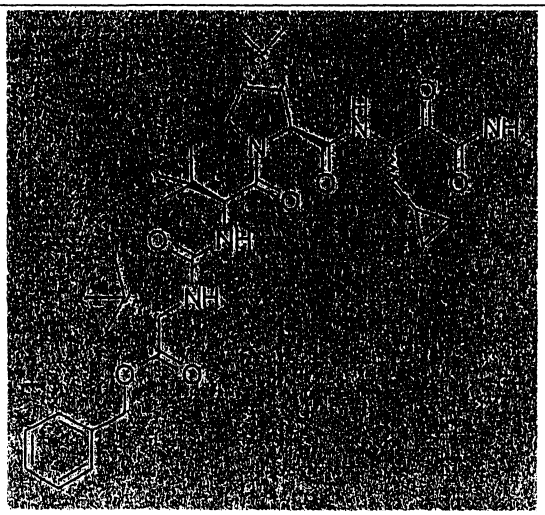
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4525		646	A
4526		686	A
4527		721	A

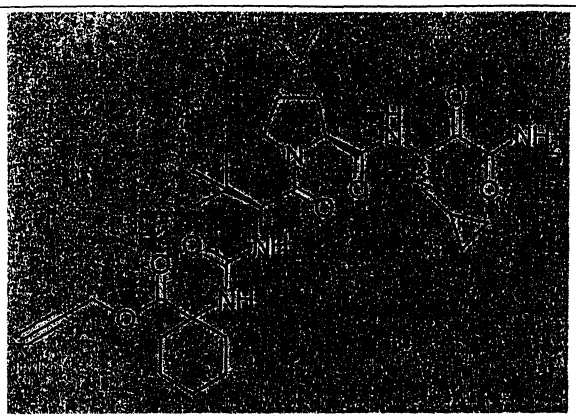
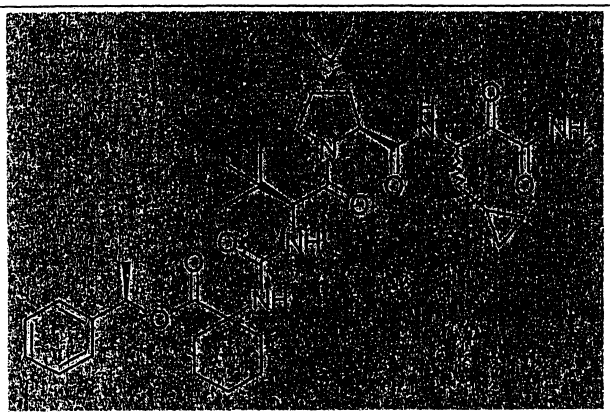
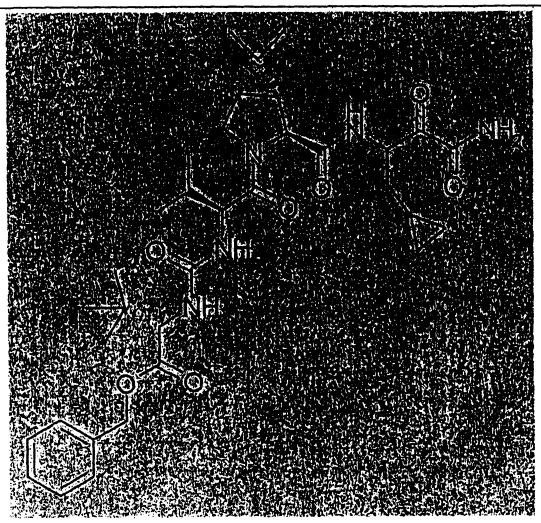
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4528		656	A
4529		707	A
4530		735	A

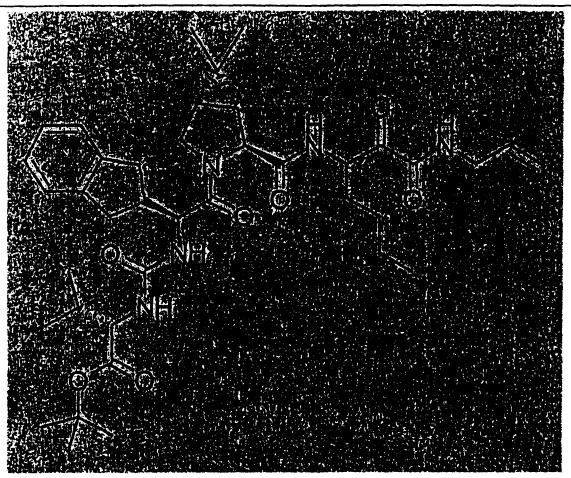
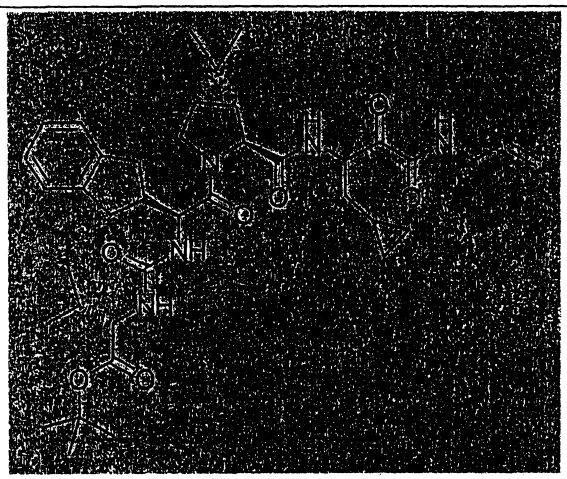
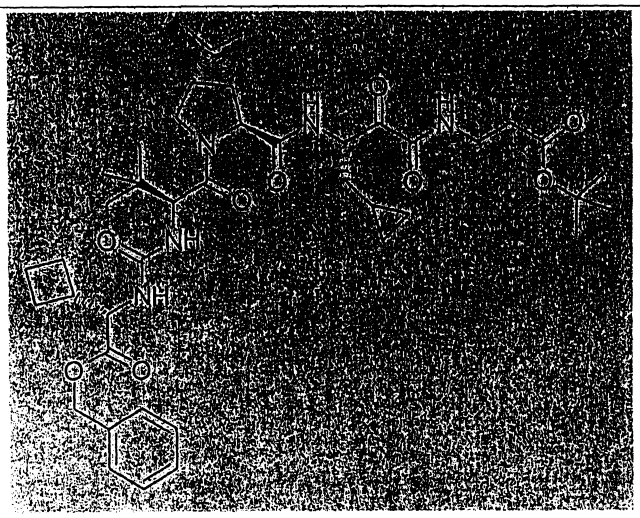
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4531		646	A
4532		646	A
4533		618	A

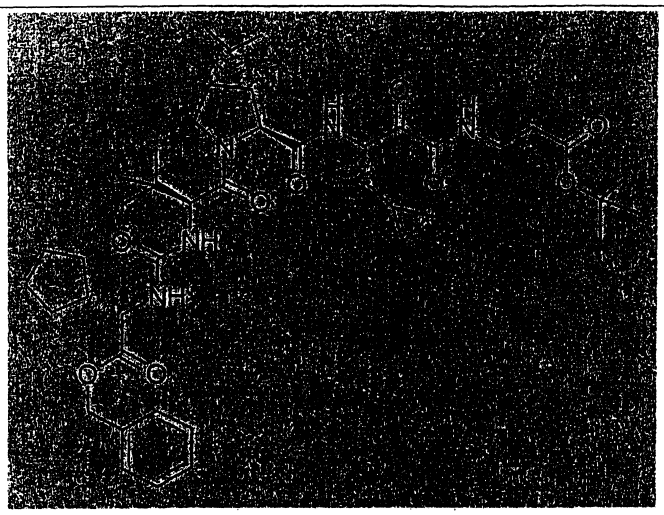
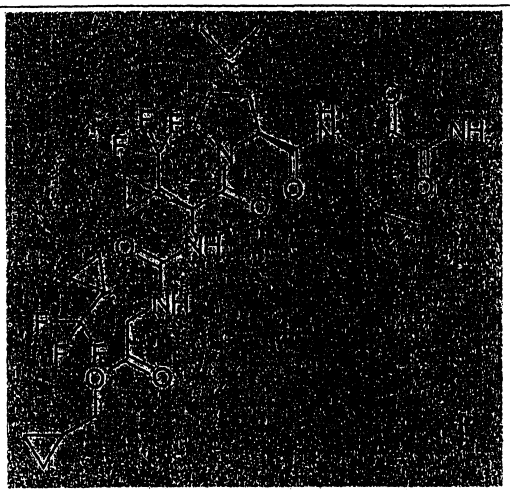
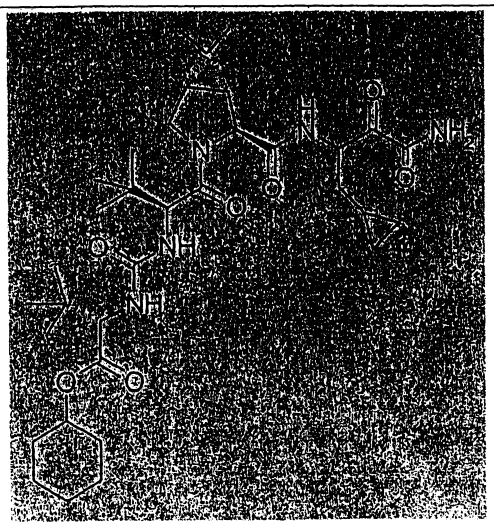
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4534		626	A
4535		708	A
4536		680	A

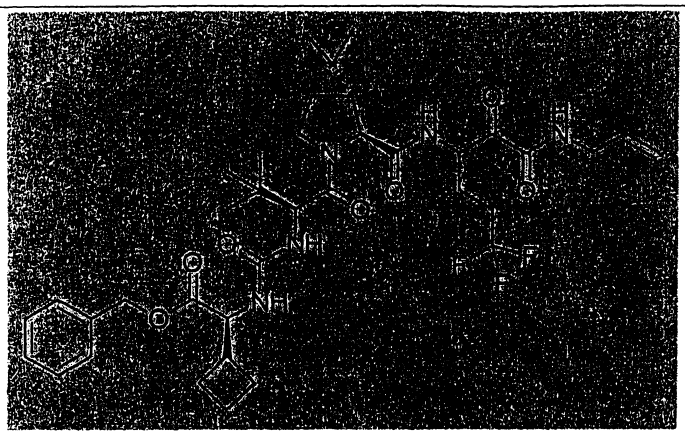
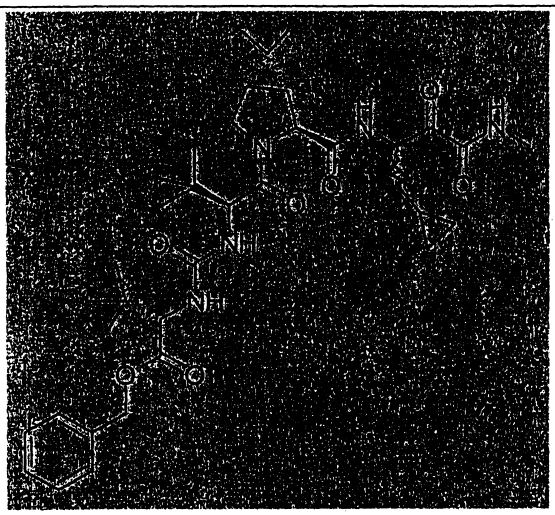
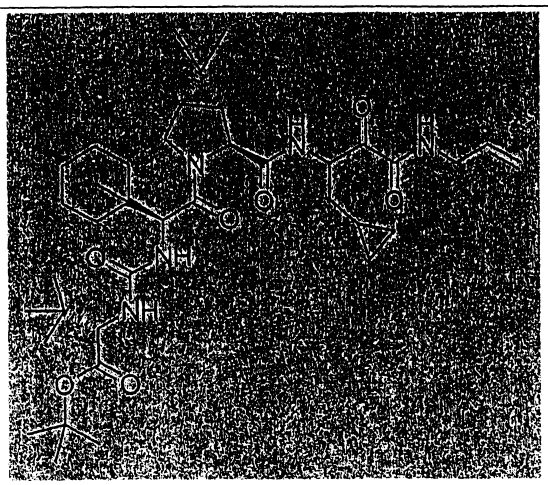
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4537		701	A
4538		721	A
4539		692	B

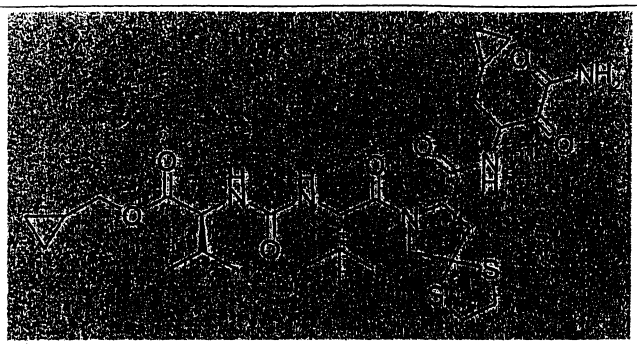
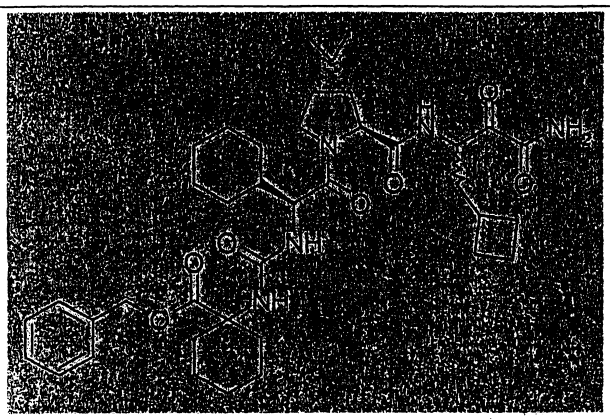
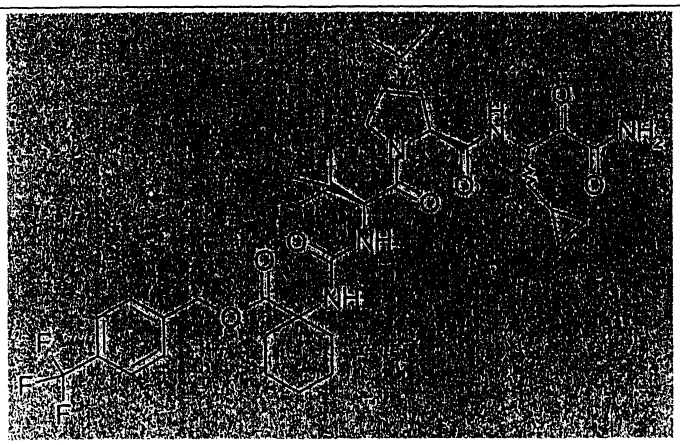
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4540		680	B
4541		692	B
4542		654	B

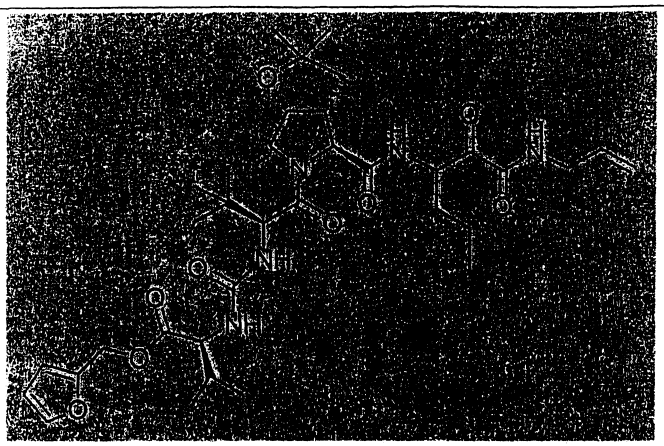
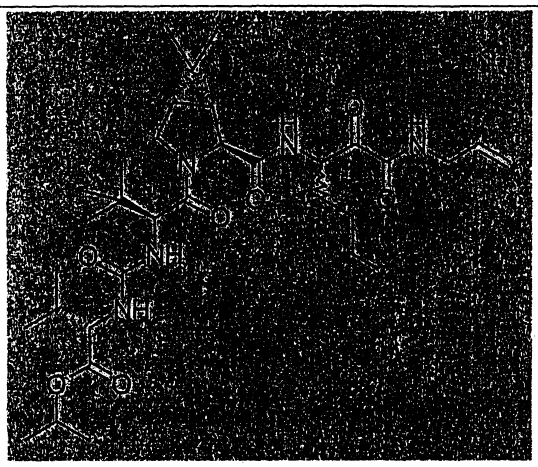
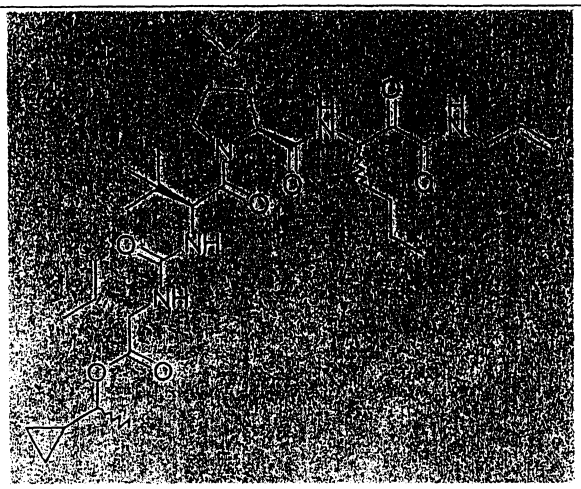
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4543		614	B
4544		680	B
4545		640	B

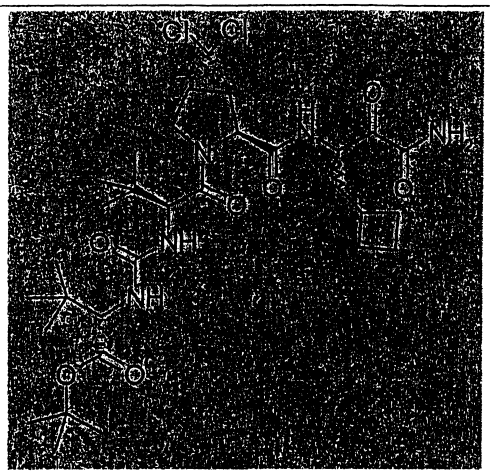
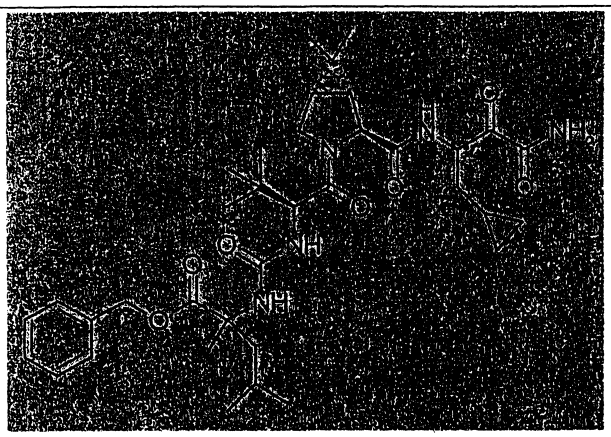
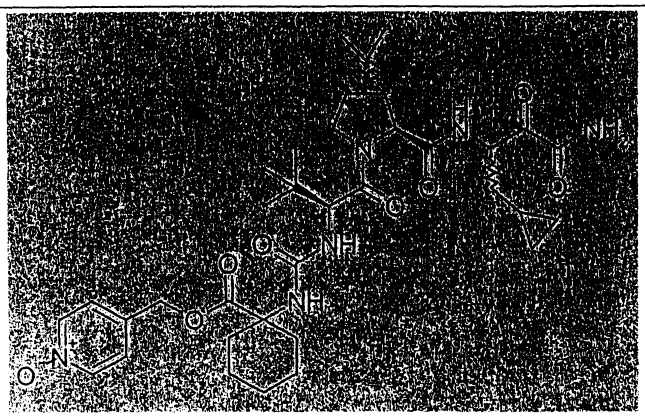
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4546		708	B
4547		706	B
4548		780	B

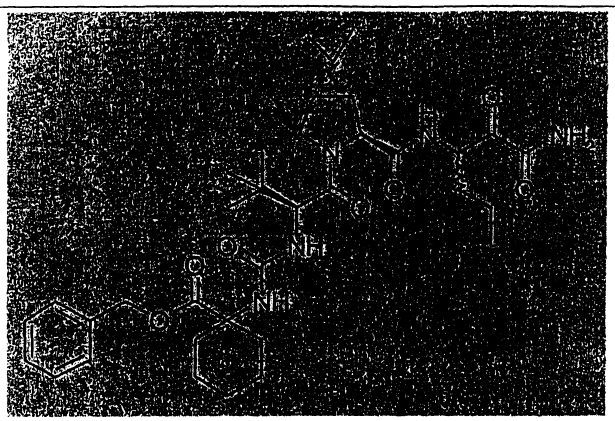
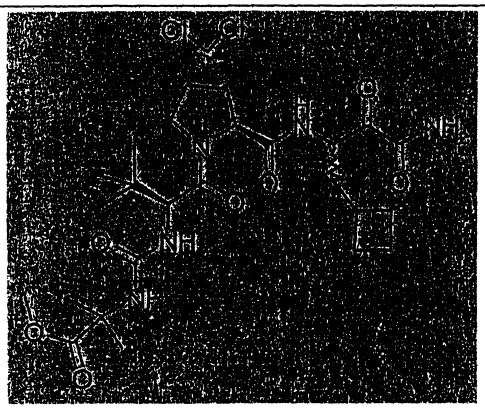
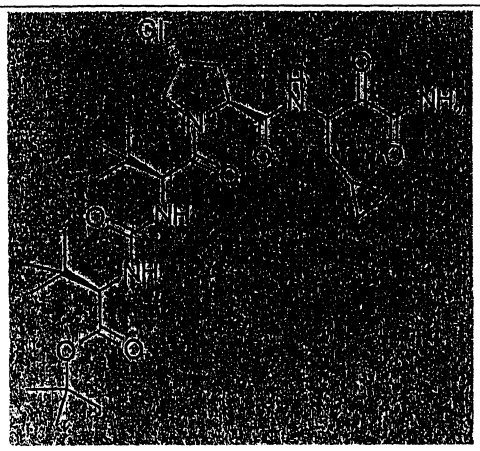
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4549		794	B
4550		722	B
4551		646	B

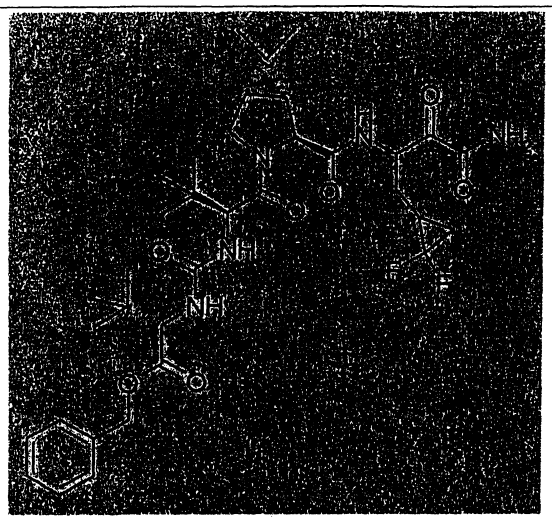
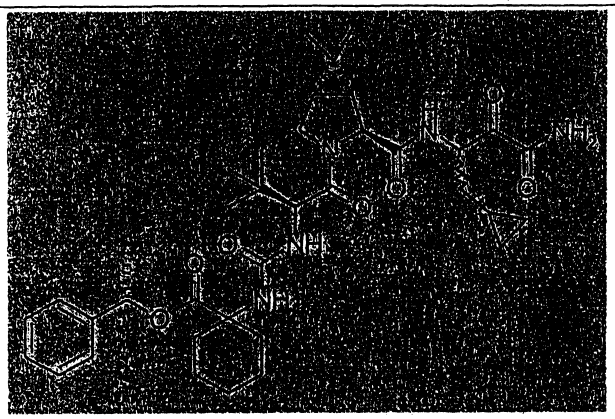
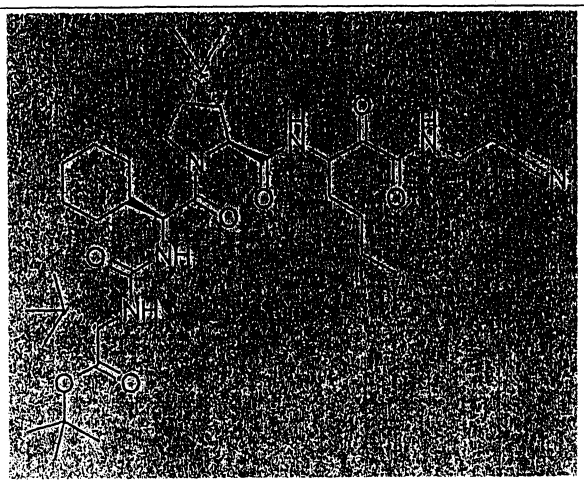
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4552		734	B
4553		668	B
4554		700	B

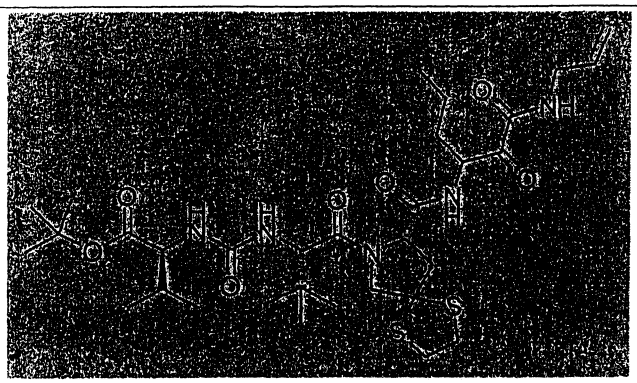
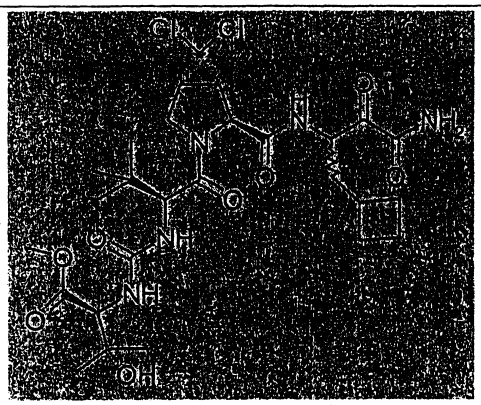
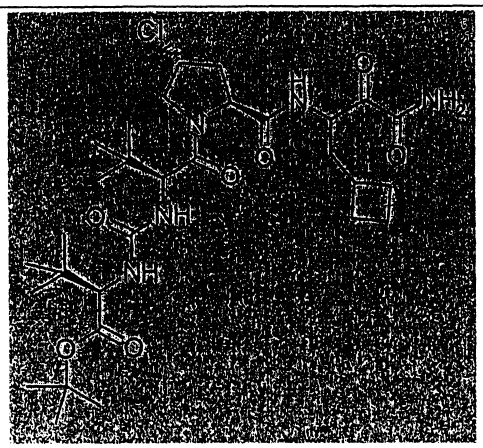
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4555		654	B
4556		706	B
4557		734	B

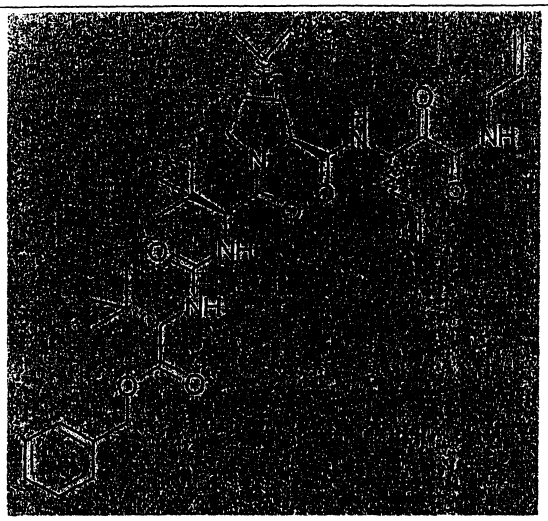
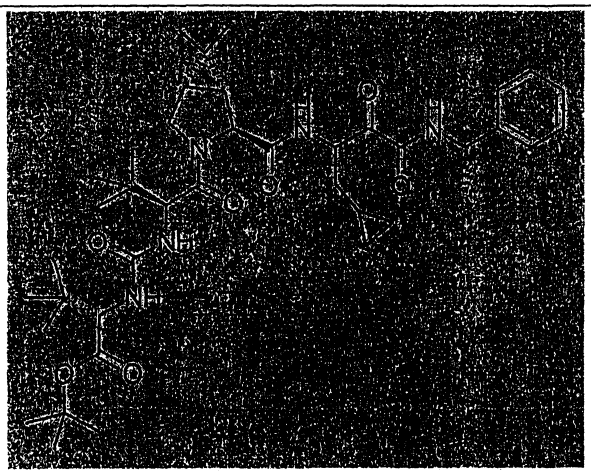
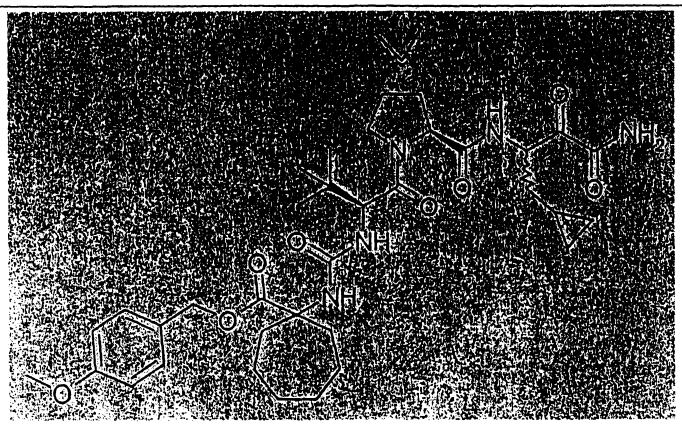
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4558		688	B
4559		634	B
4560		660	B

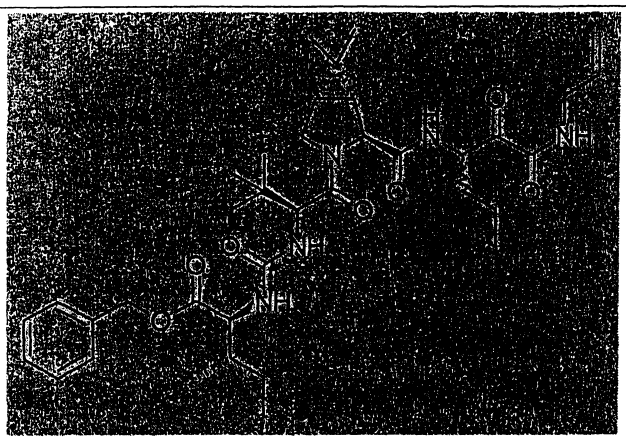
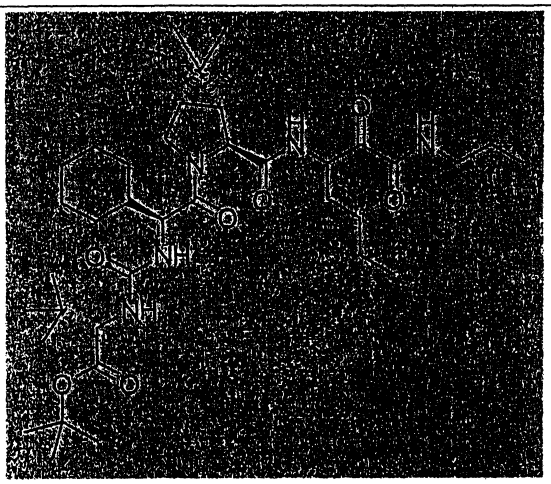
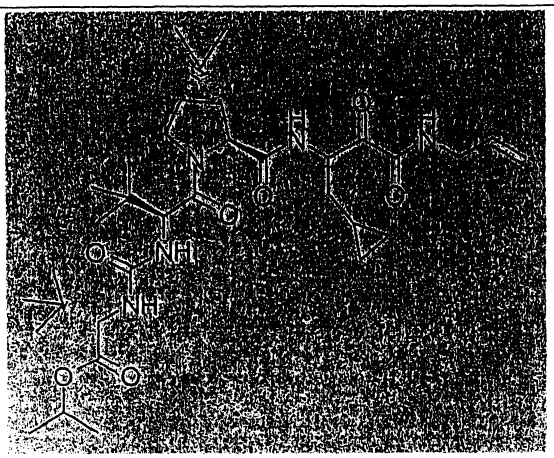
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4561		675	B
4562		668	B
4563		683	B

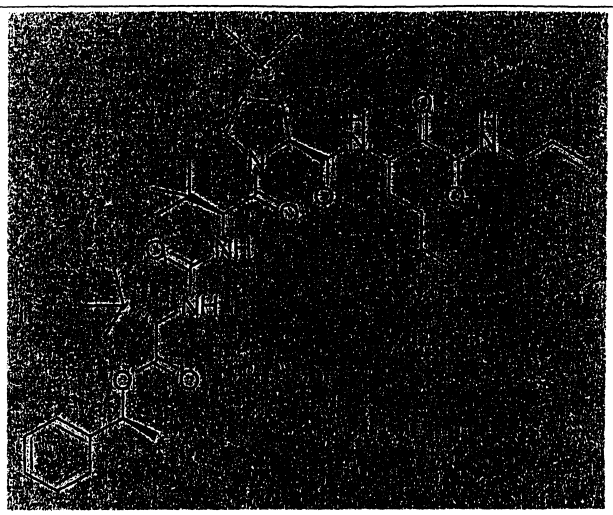
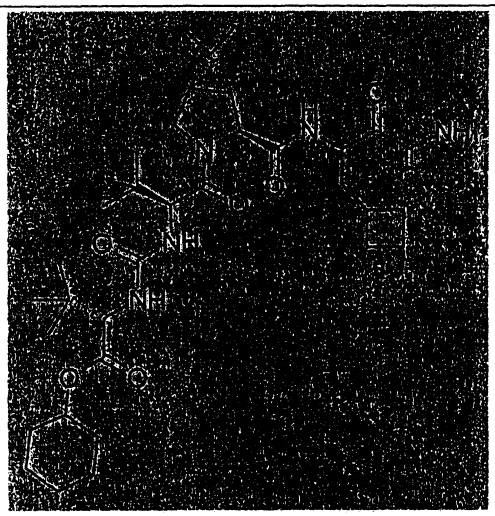
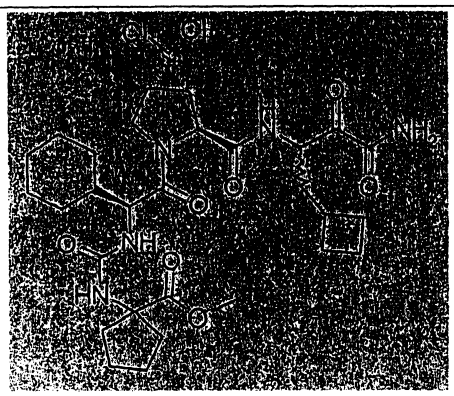
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4564		654	B
4565		605	B
4566		614	B

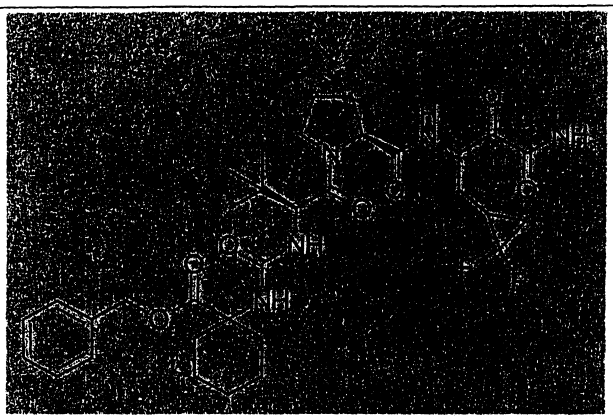
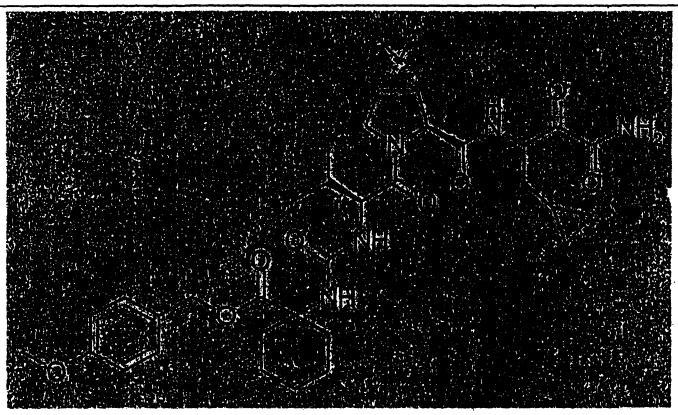
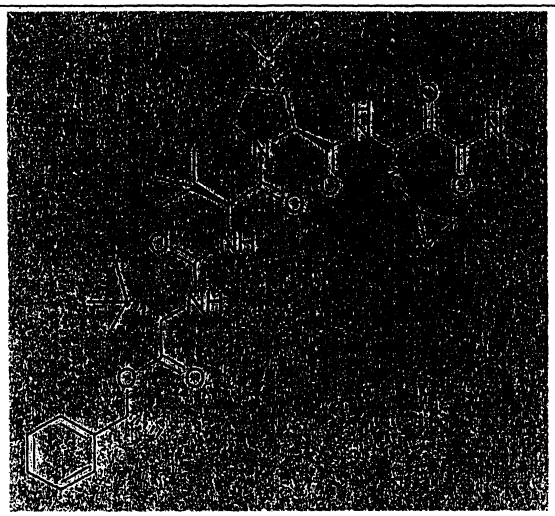
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4567		690	B
4568		680	B
4569		701	B

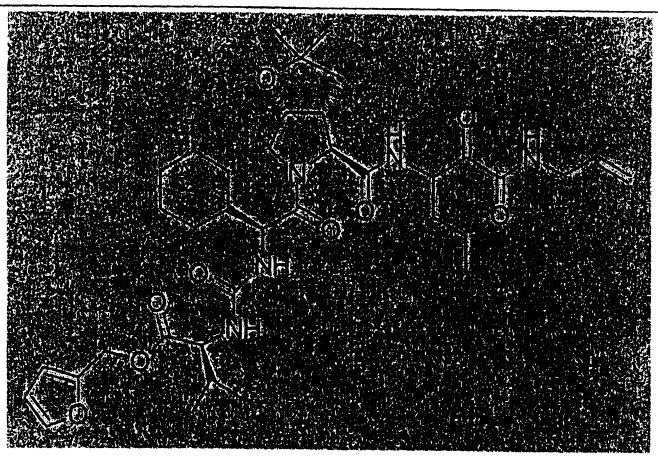
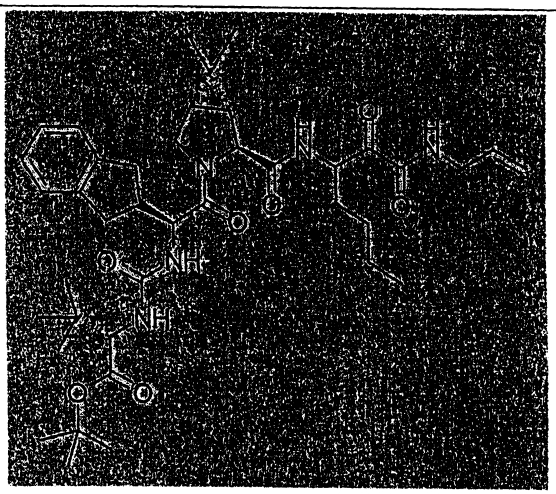
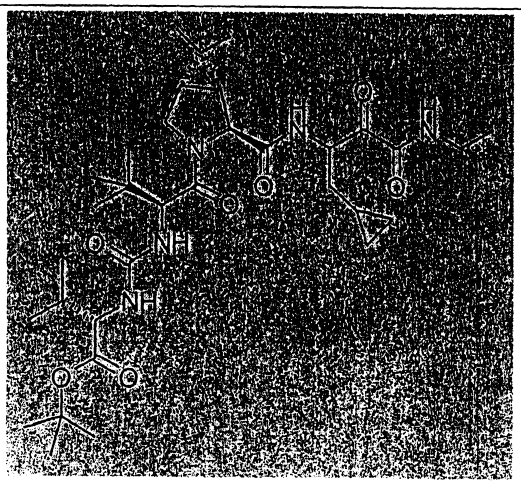
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4570		684	B
4571		635	B
4572		628	B

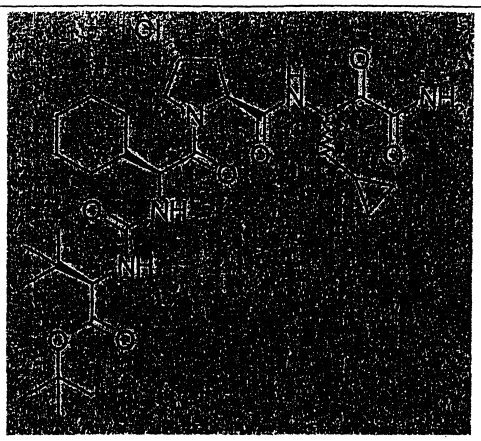
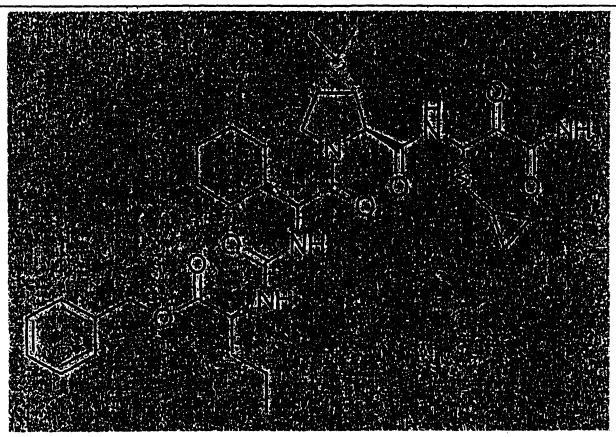
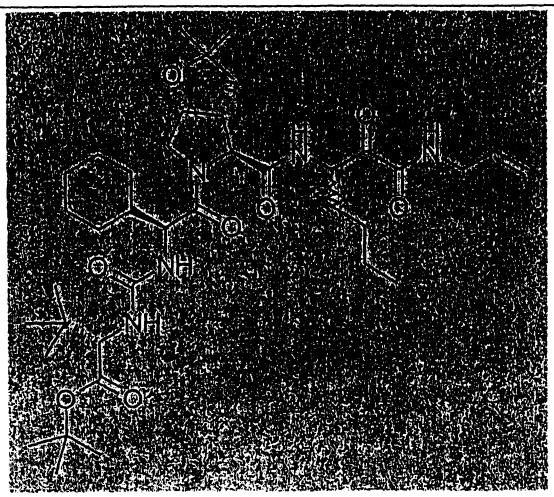
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4573		682	B
4574		724	B
4575		710	B

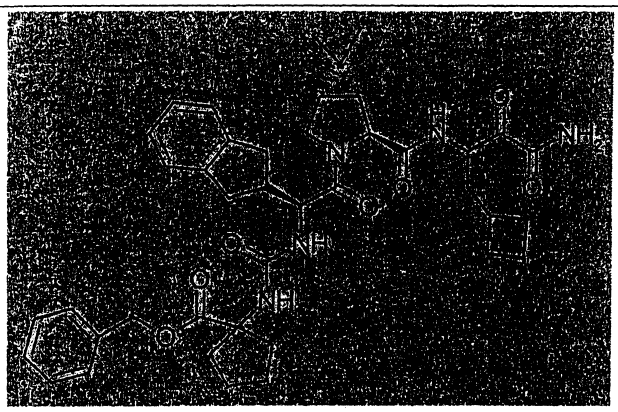
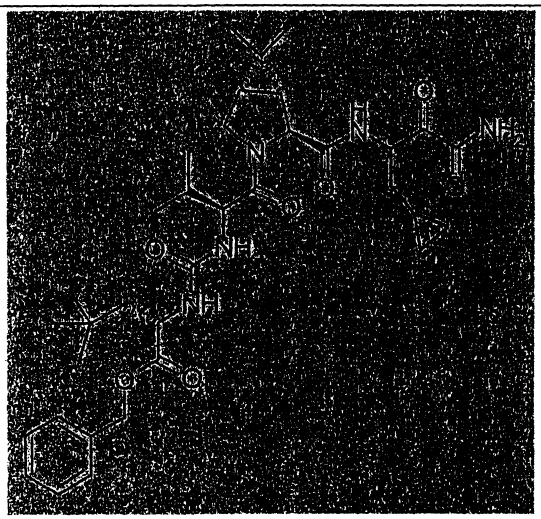
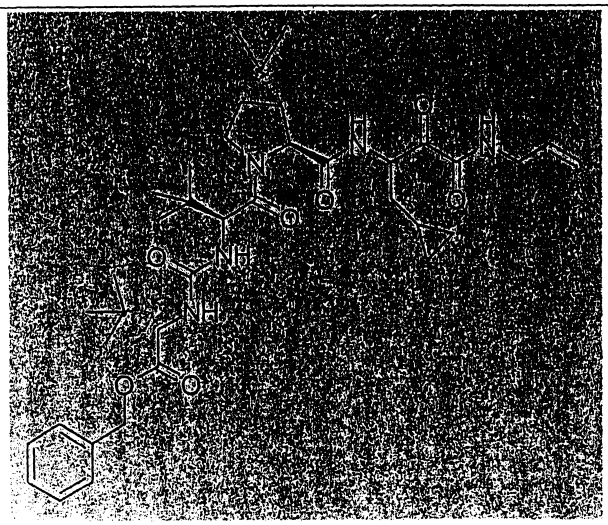
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4576		682	B
4577		690	B
4578		646	B

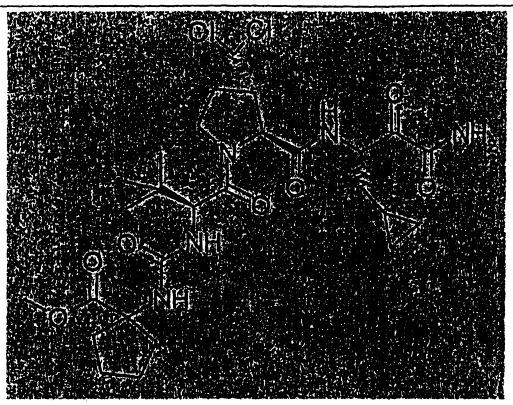
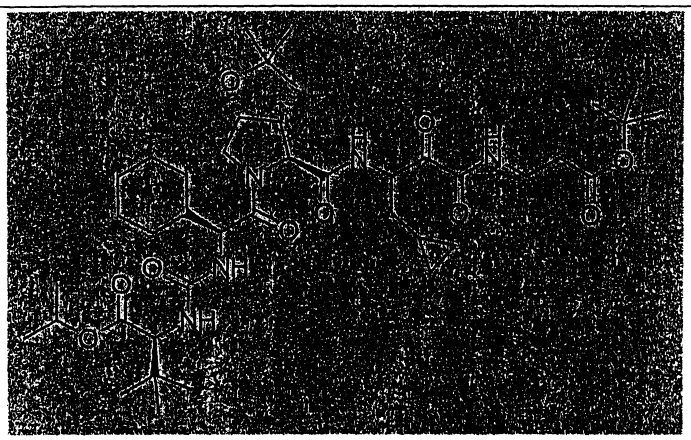
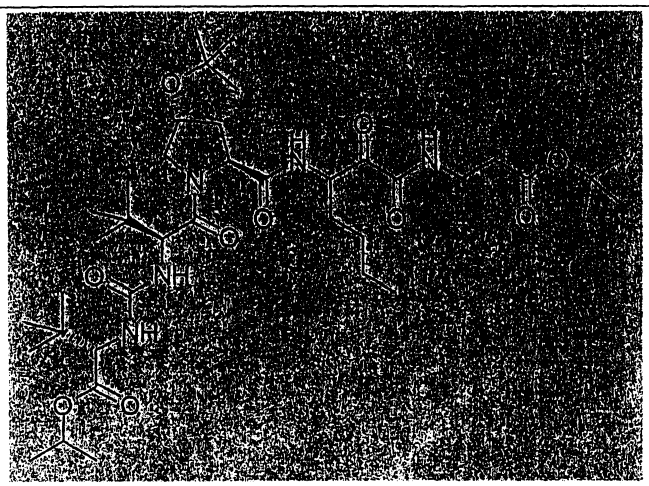
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4579		710	B
4580		660	B
4581		657	B

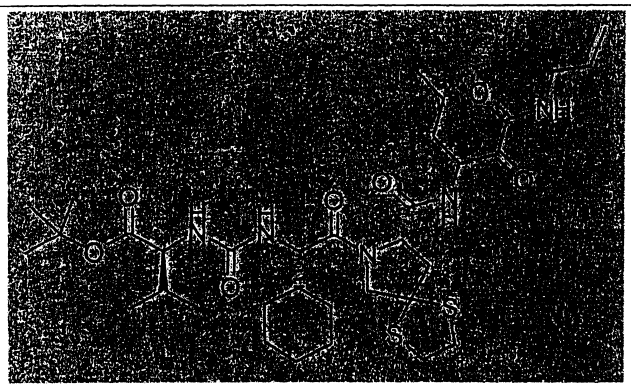
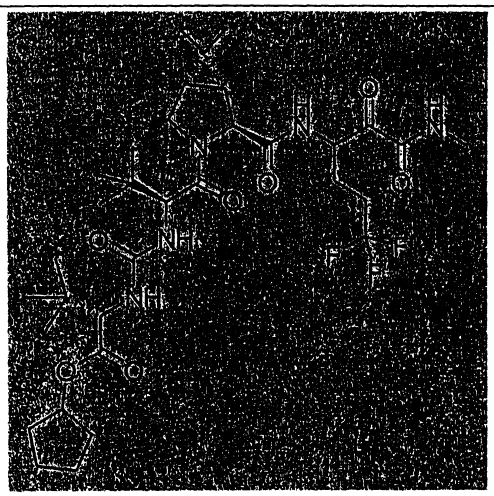
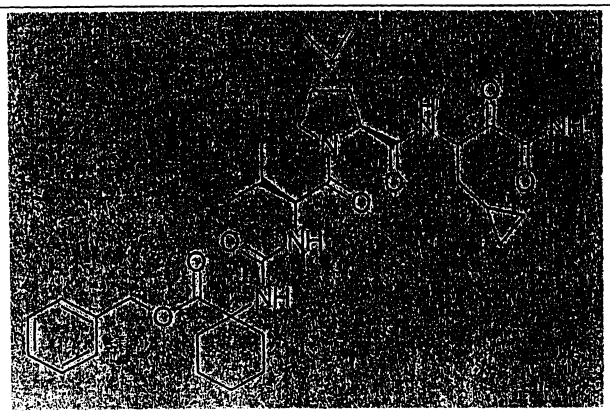
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4582		702	B
4583		682	B
4584		682	B

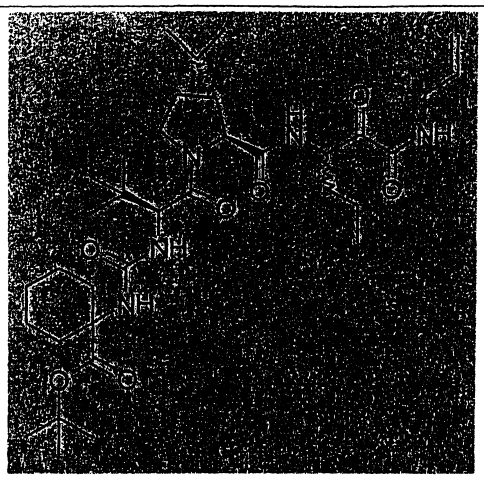
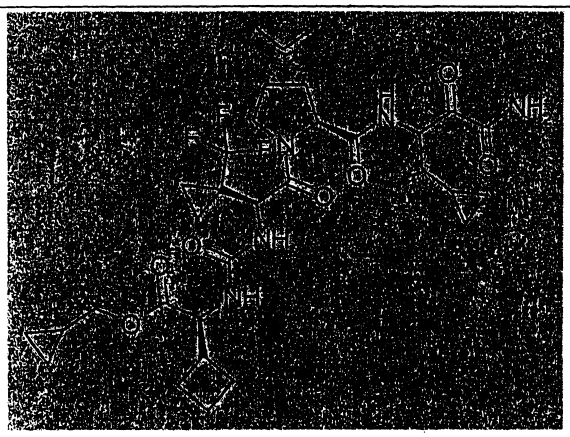
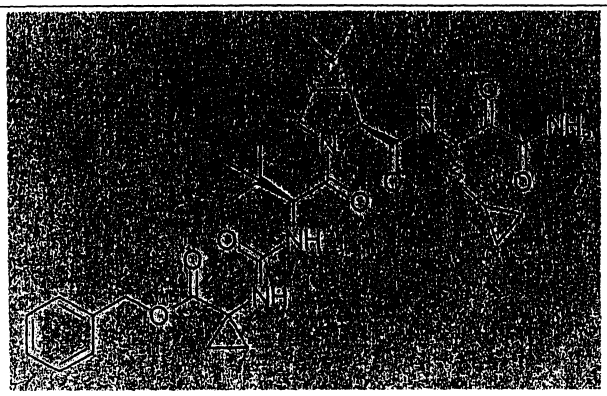
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4585		714	B
4586		722	B
4587		634	B

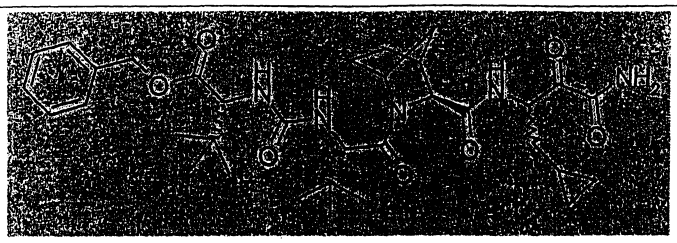
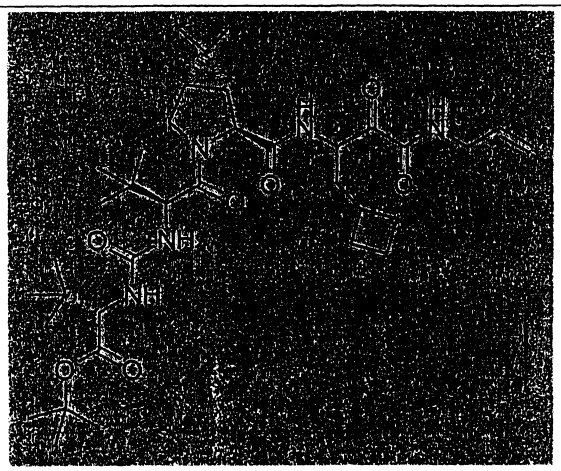
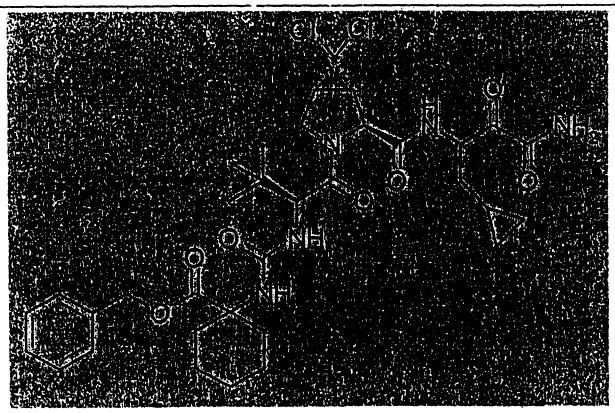
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4588		640	B
4589		680	B
4590		718	B

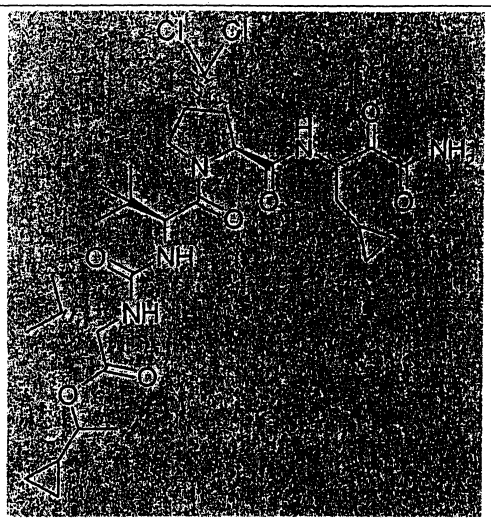
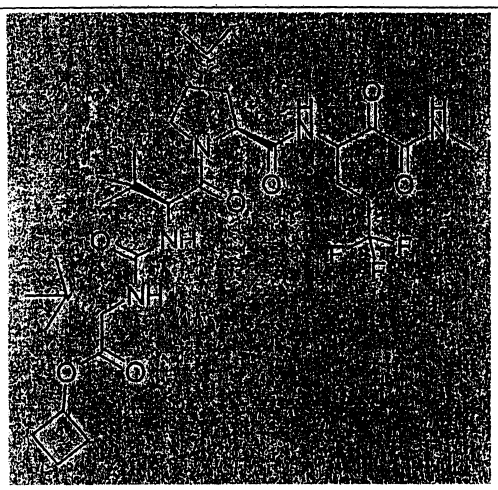
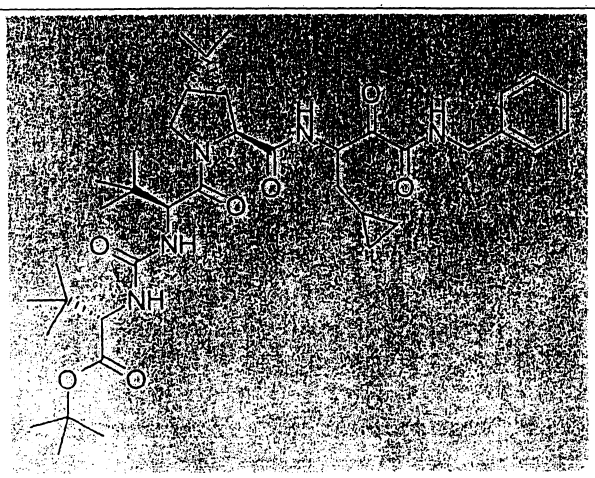
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4591		726	B
4592		654	B
4593		694	B

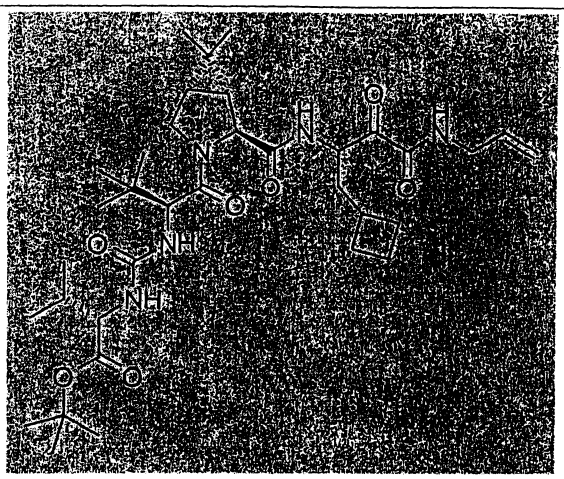
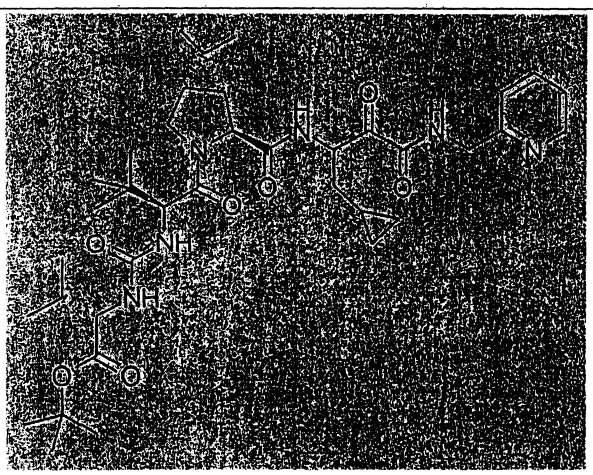
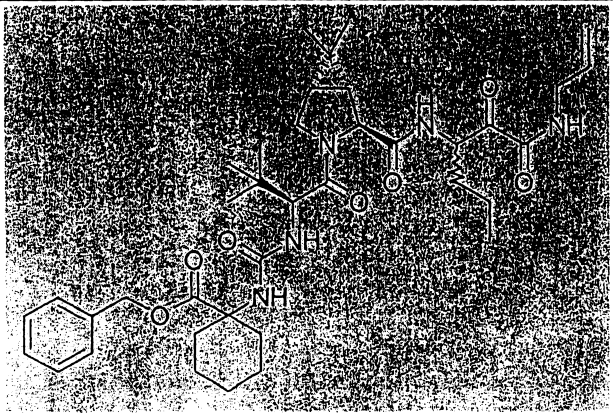
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4594		617	B
4595		790	B
4596		766	B

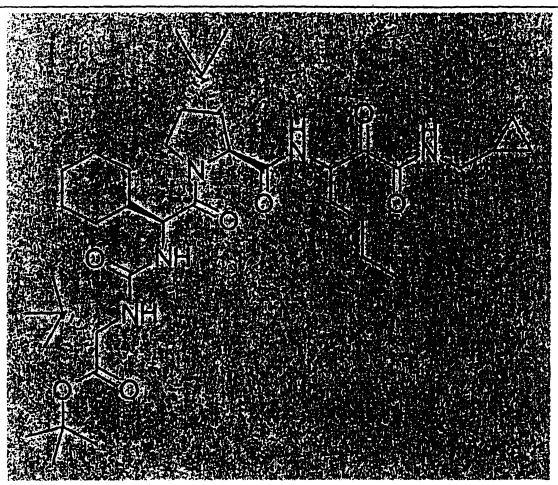
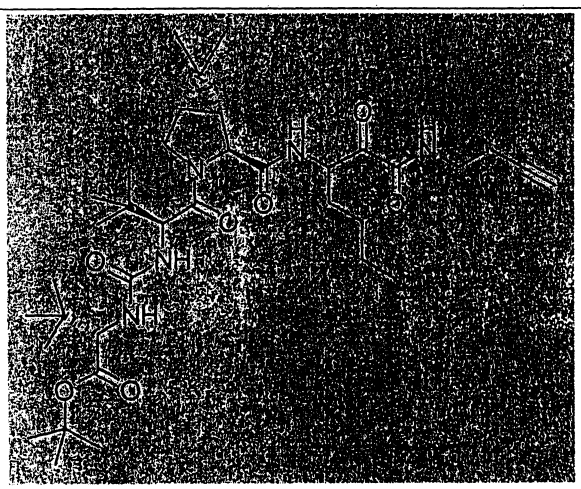
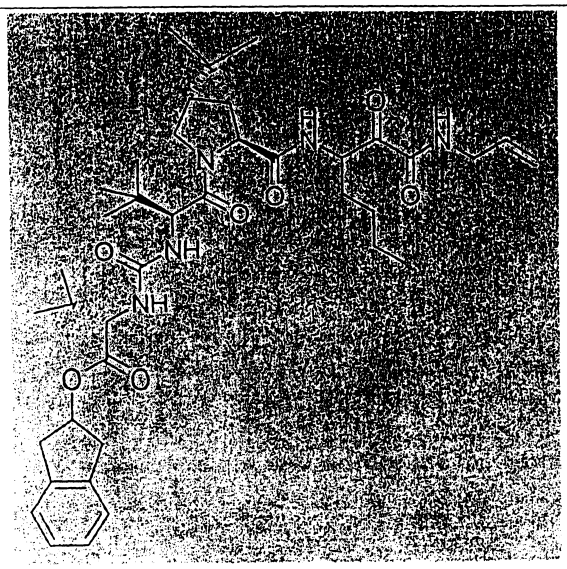
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4597		710	B
4598		688	B
4599		652	B

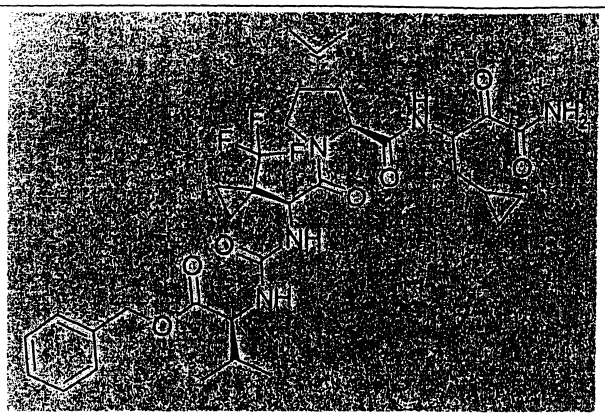
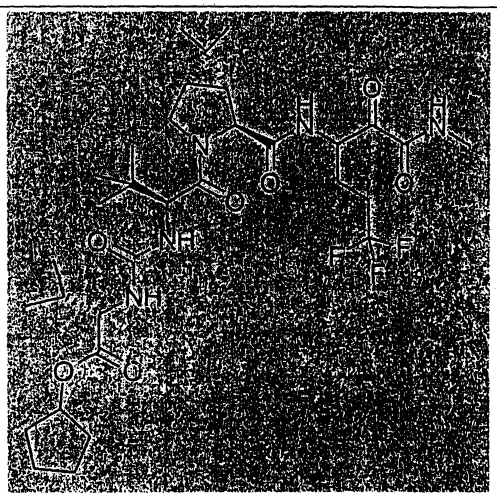
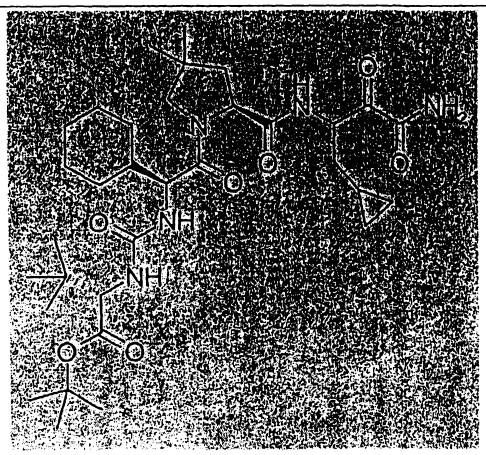
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4600		660	B
4601		668	B
4602		624	B

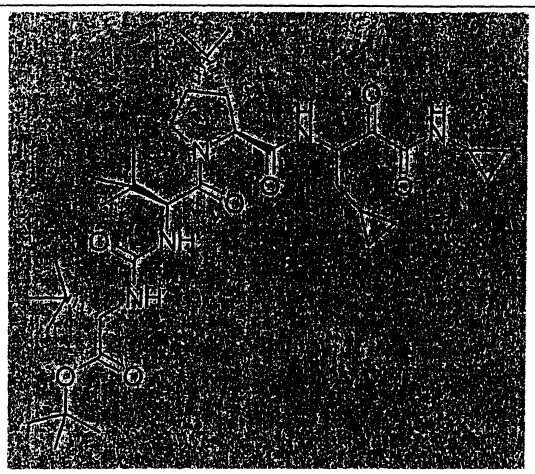
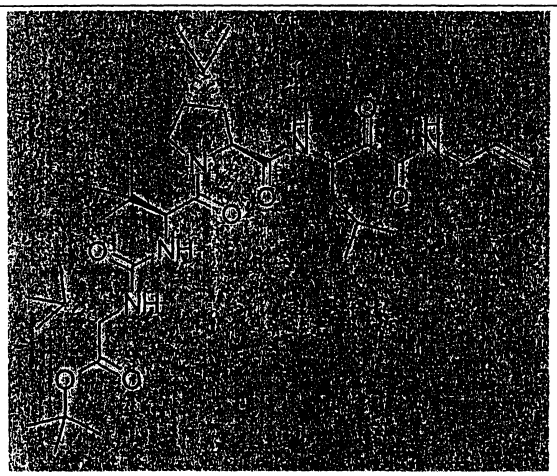
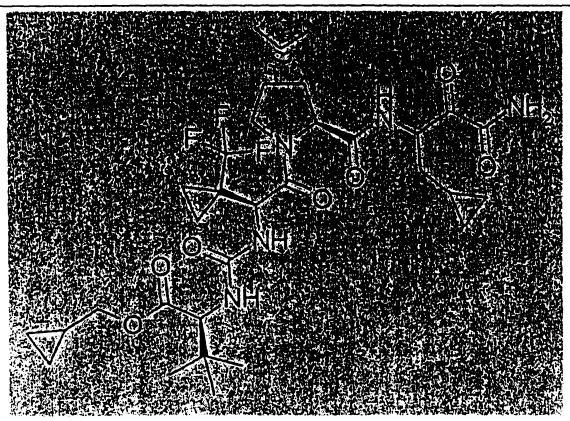
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4603		640	B
4604		674	B
4605		707	B

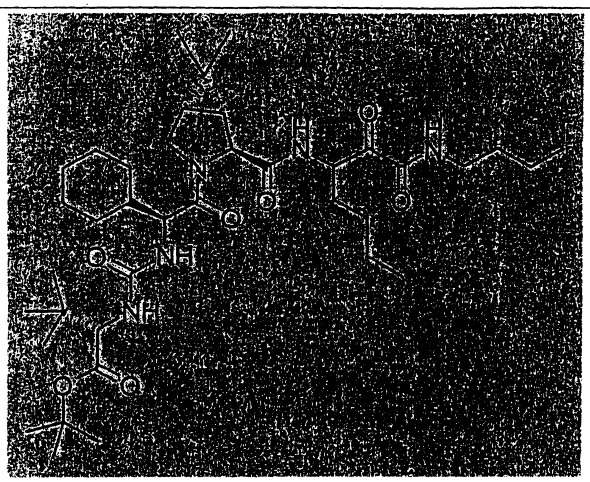
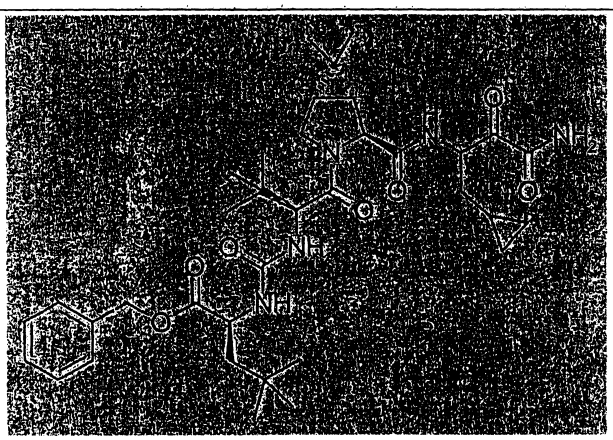
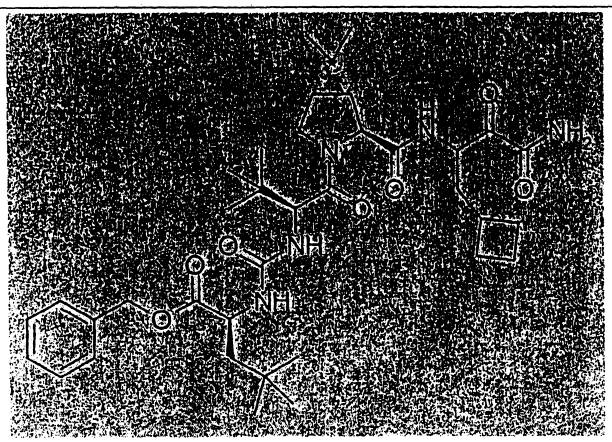
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4606		659	B
4607		674	B
4608		710	B

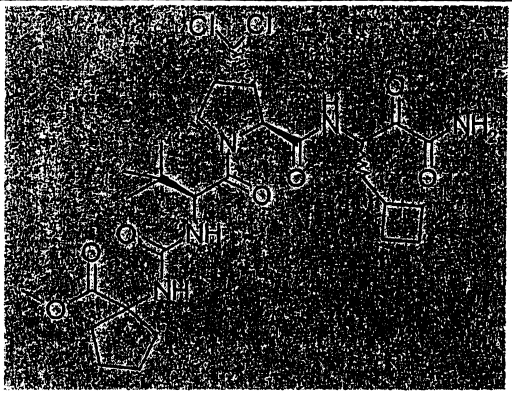
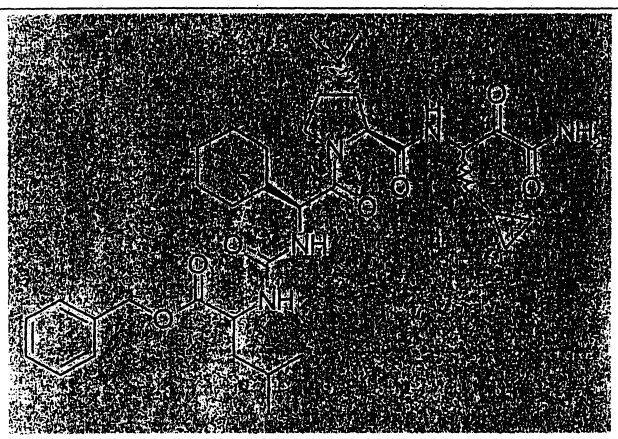
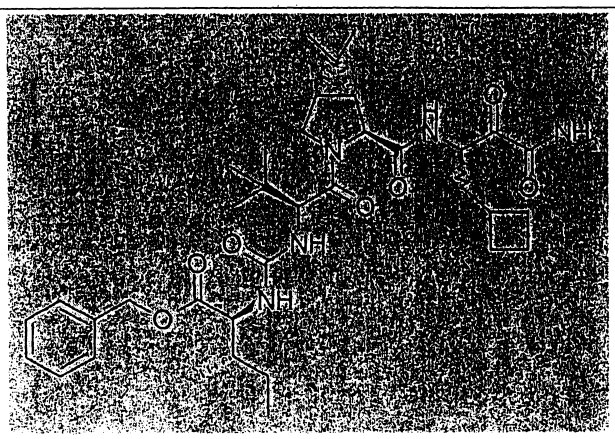
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4609		660	B
4610		697	B
4611		694	B

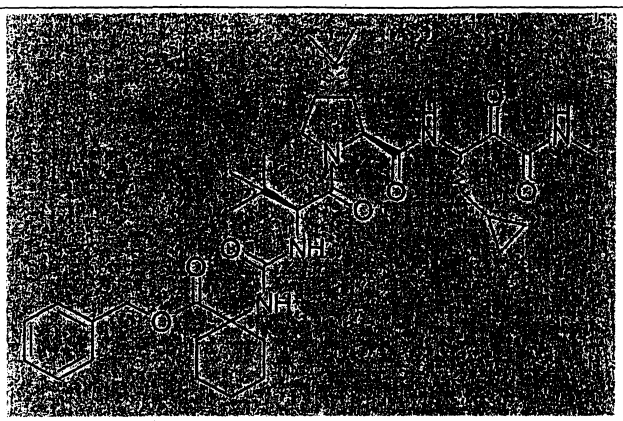
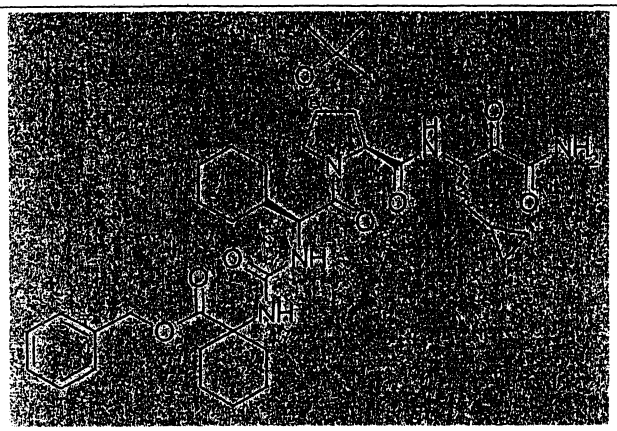
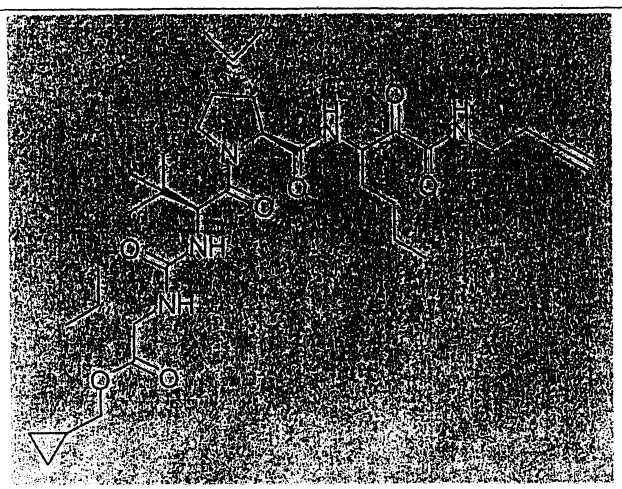
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4612		702	B
4613		674	B
4614		708	B

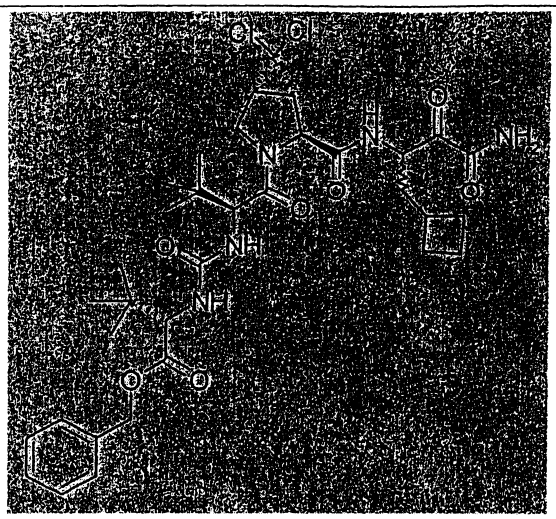
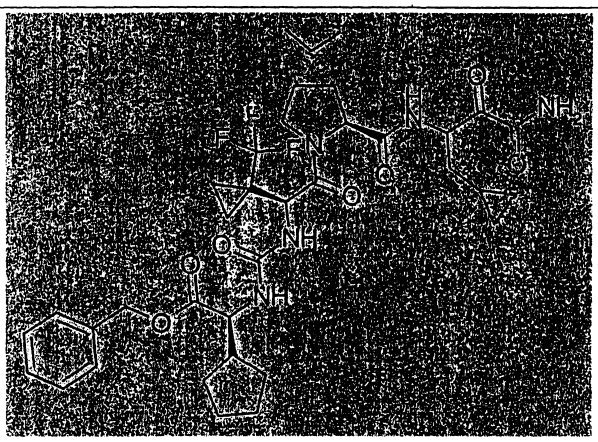
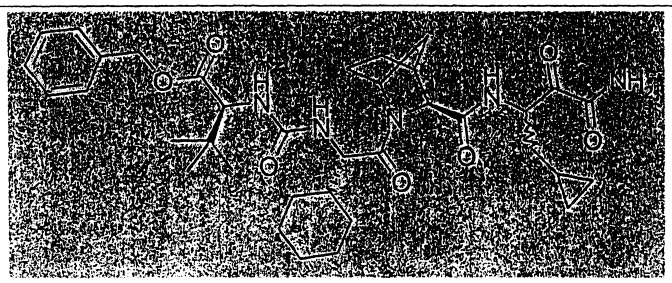
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4615		692	B
4616		674	B
4617		634	B

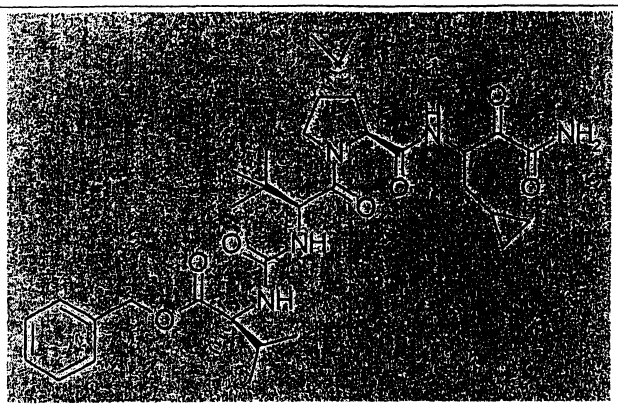
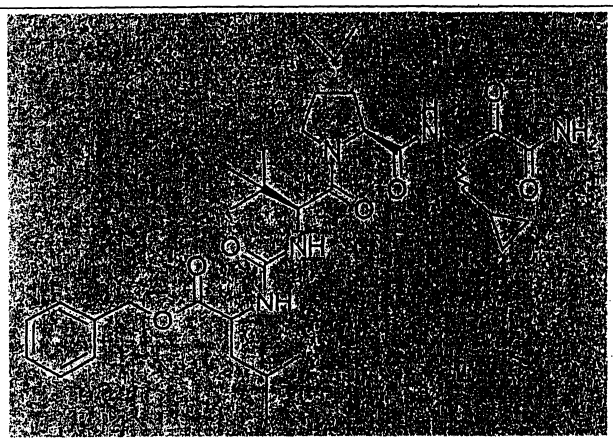
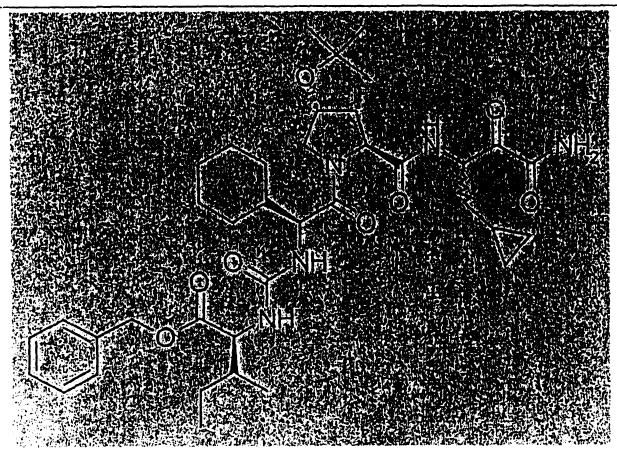
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4618		660	B
4619		662	B
4620		670	B

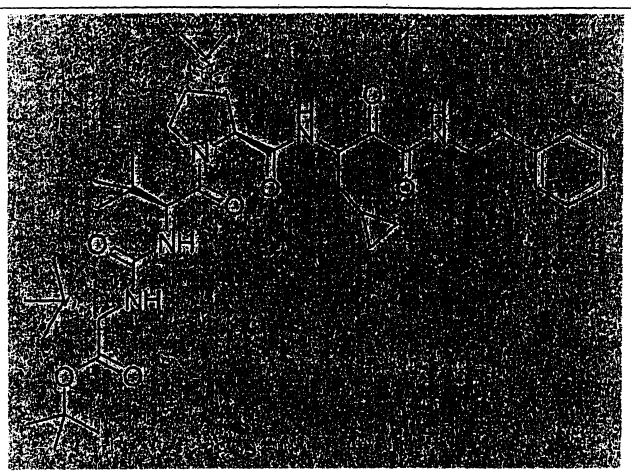
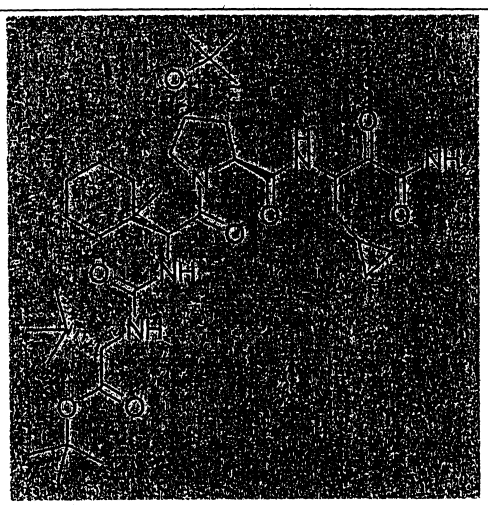
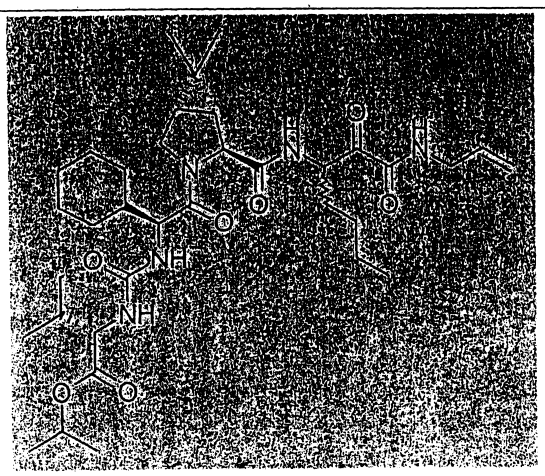
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4621		704	B
4622		668	B
4623		682	B

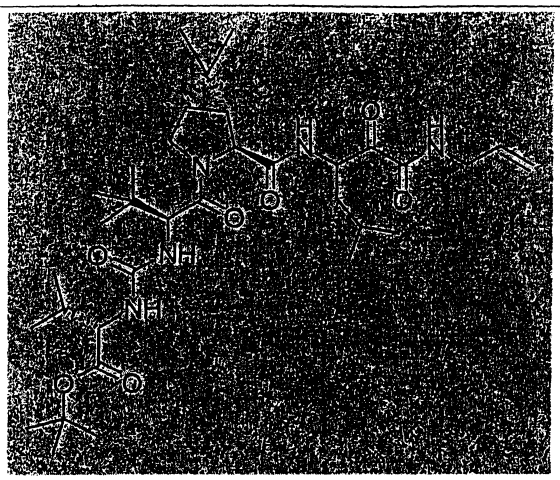
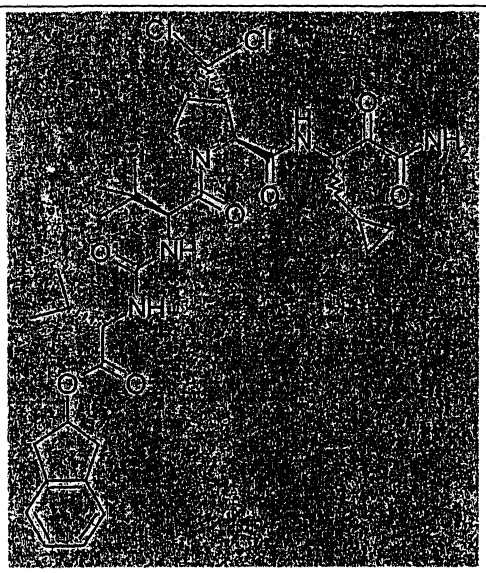
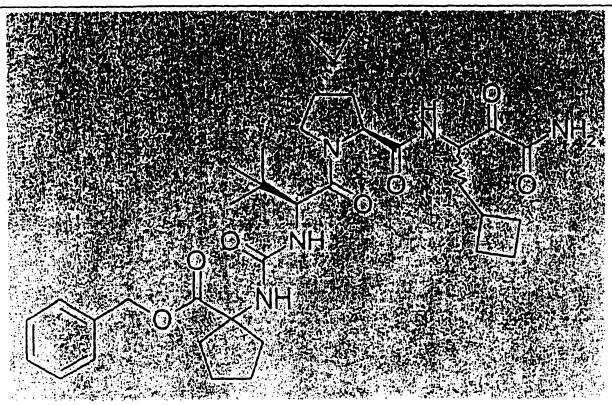
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4624		631	B
4625		680	B
4626		668	B

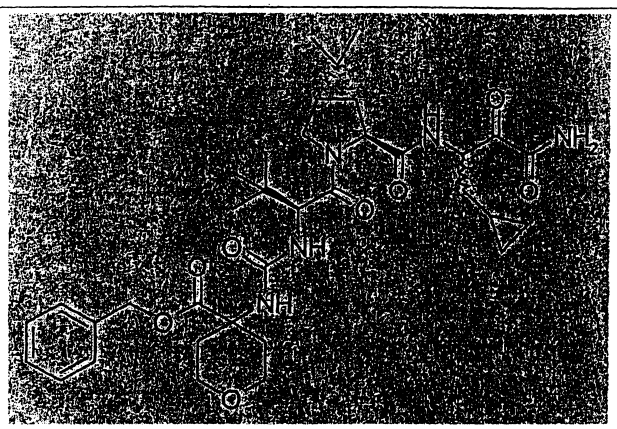
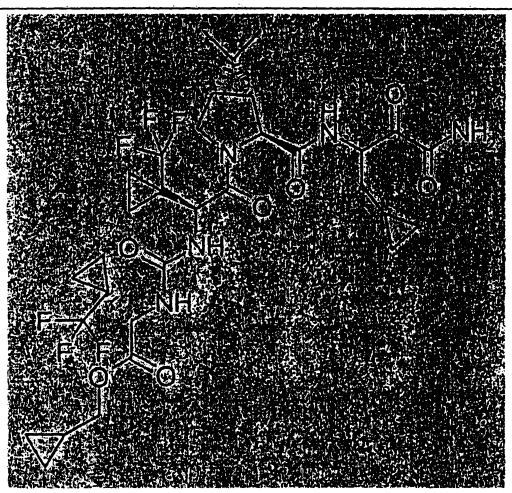
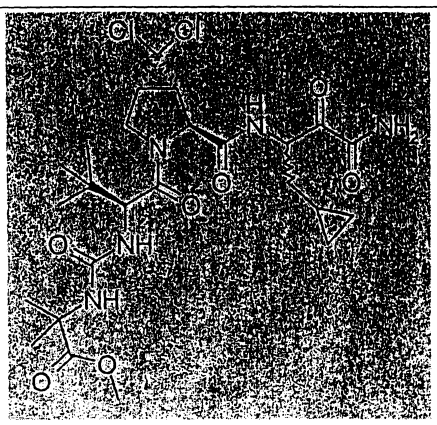
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4627		680	B
4628		722	B
4629		658	B

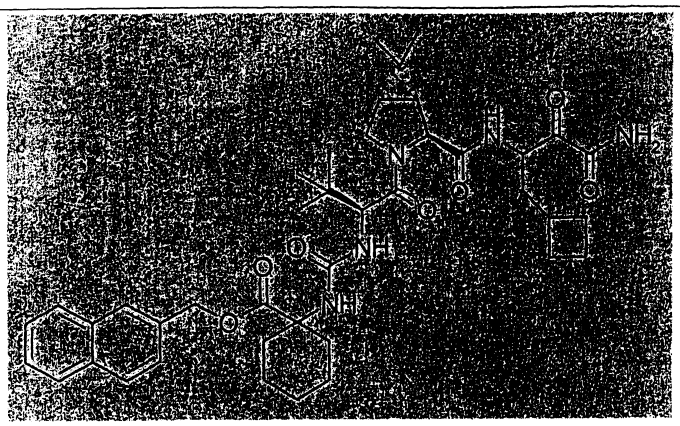
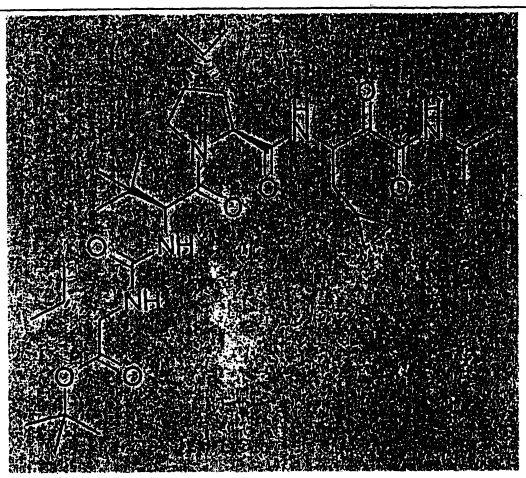
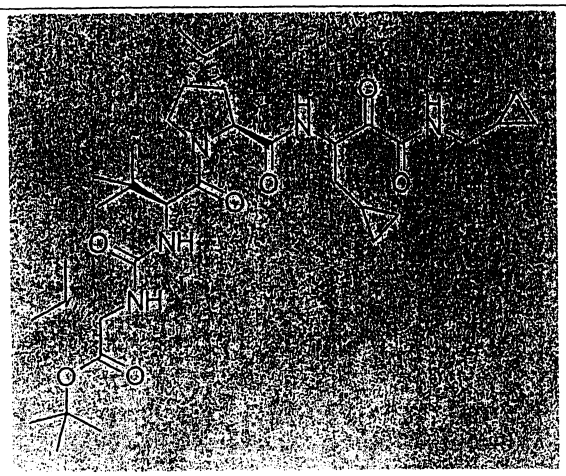
Cmpd #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4630		709	C
4631		718	C
4632		666	C

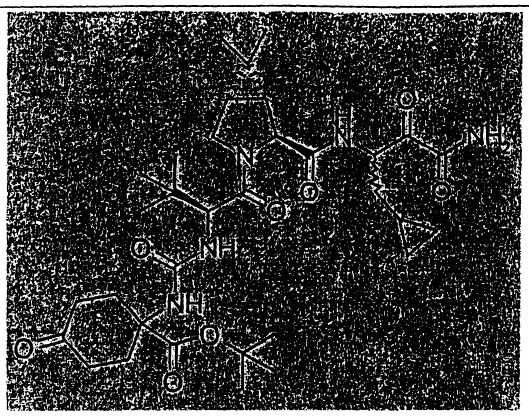
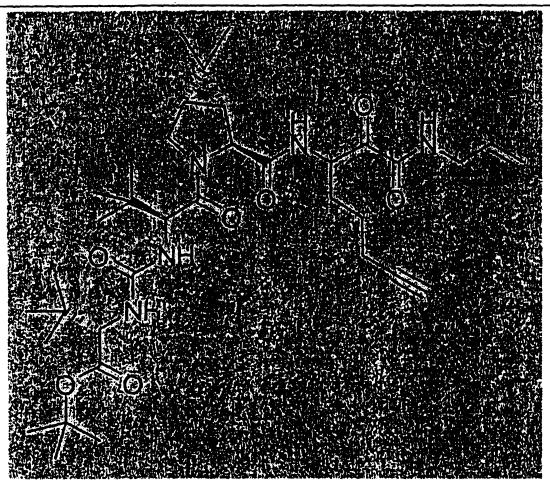
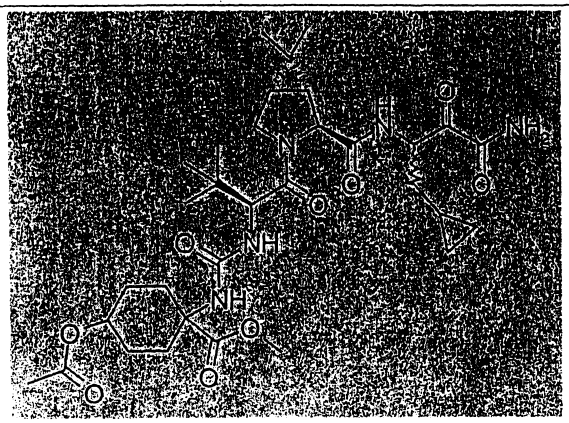
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4633		654	C
4634		654	C
4635		710	C

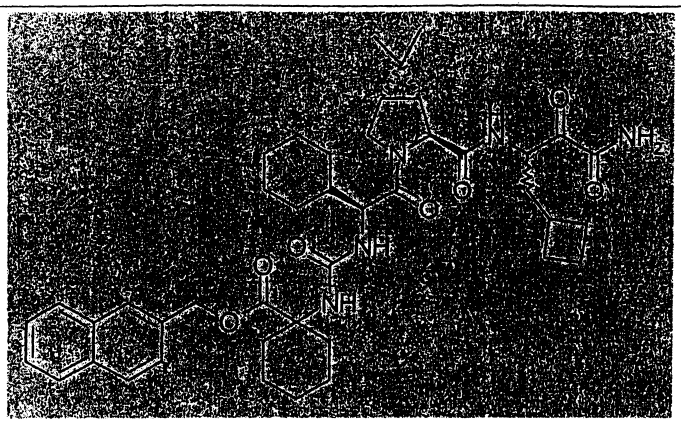
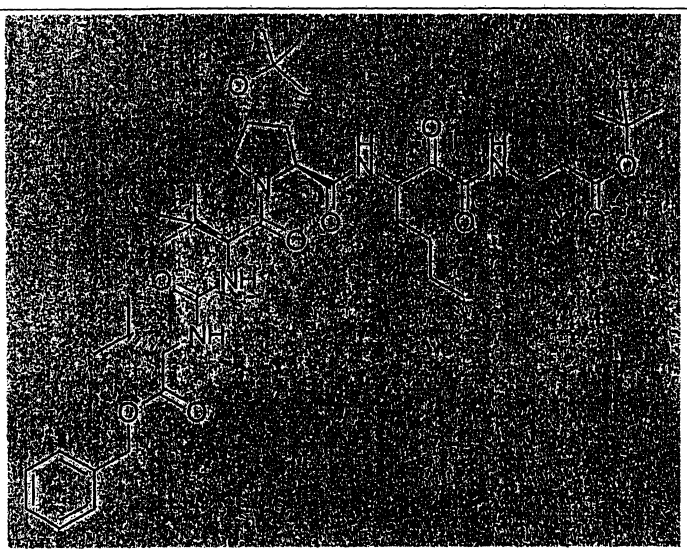
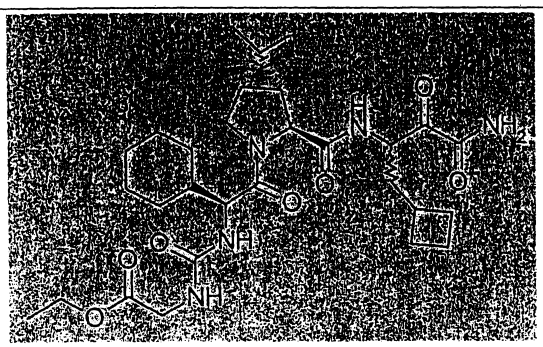
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4636		724	C
4637		690	C
4638		660	C

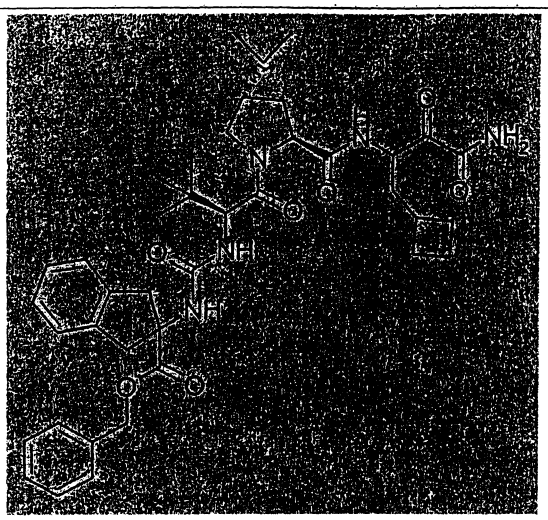
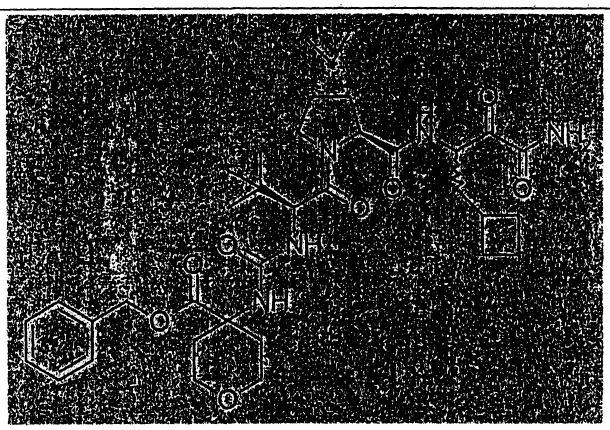
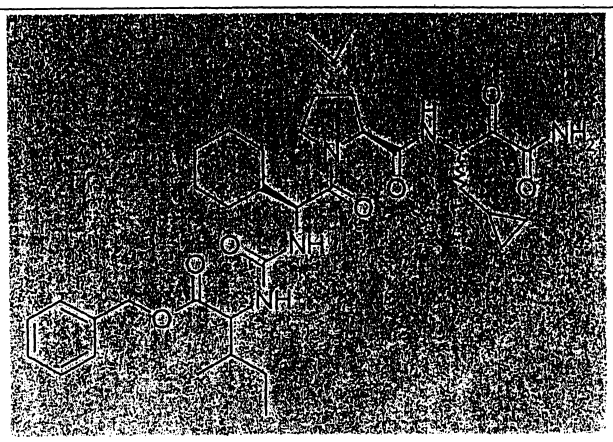
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4639		648	C
4640		707	C
4641		666	C

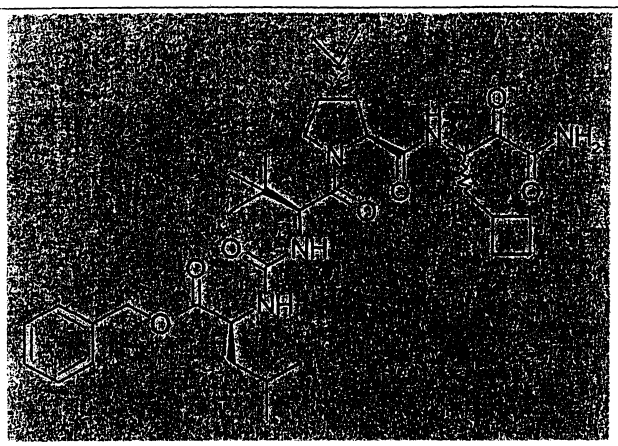
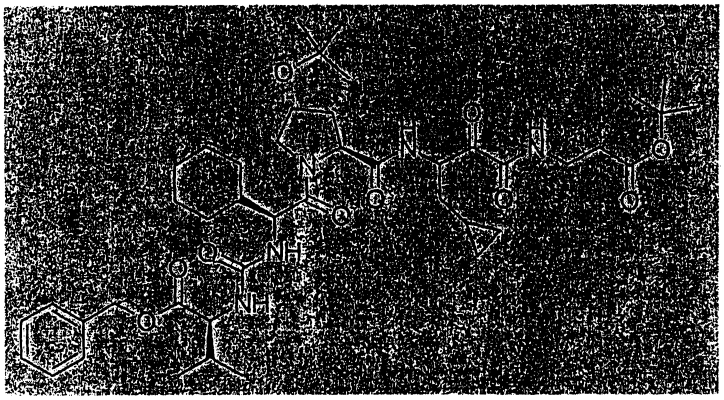
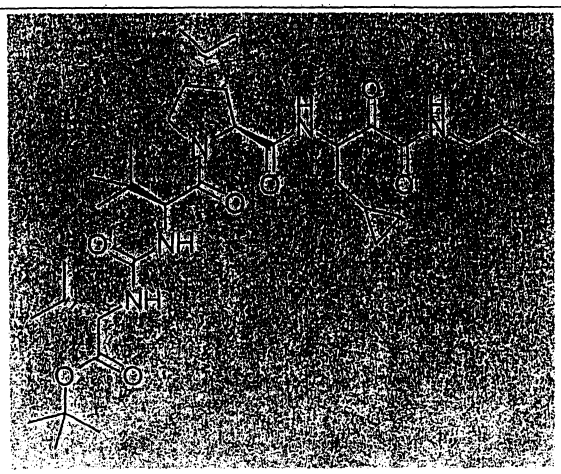
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4642		668	C
4643		722	C
4644		591	C

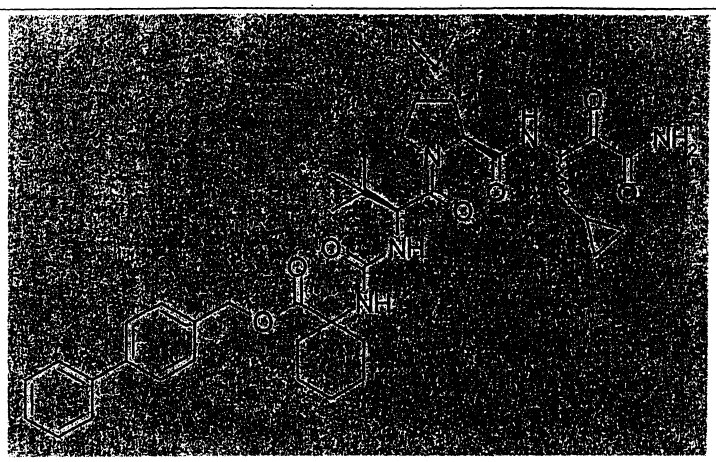
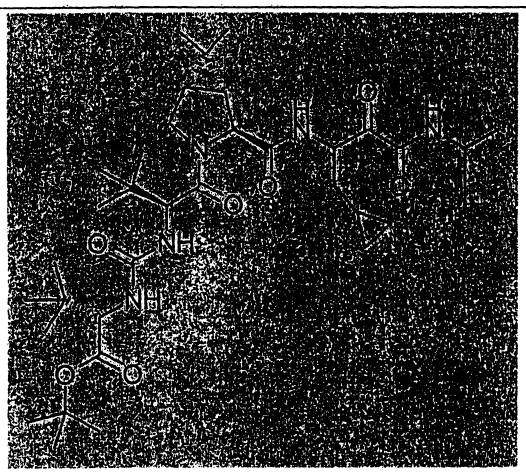
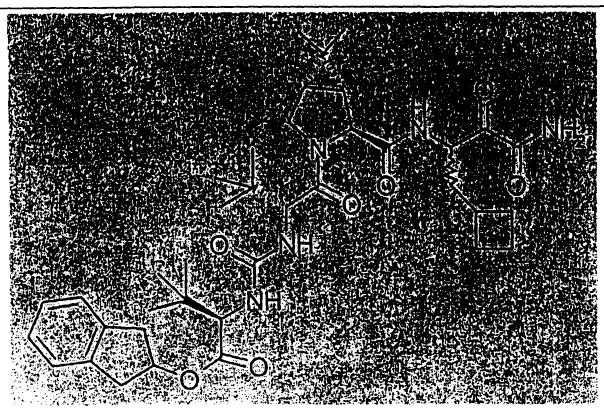
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4645		730	C
4646		648	C
4647		660	C

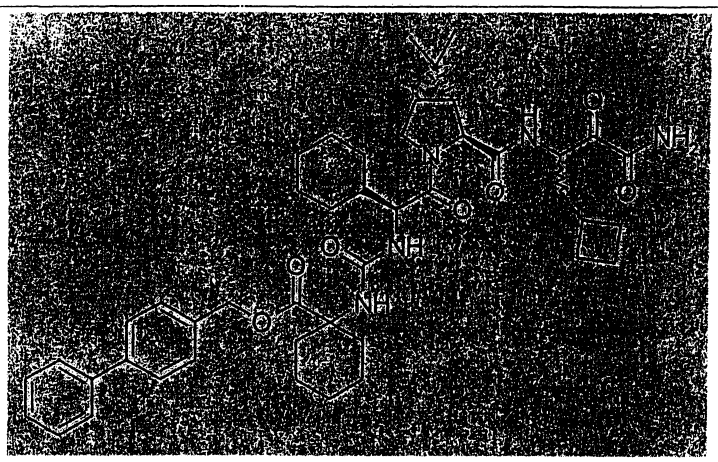
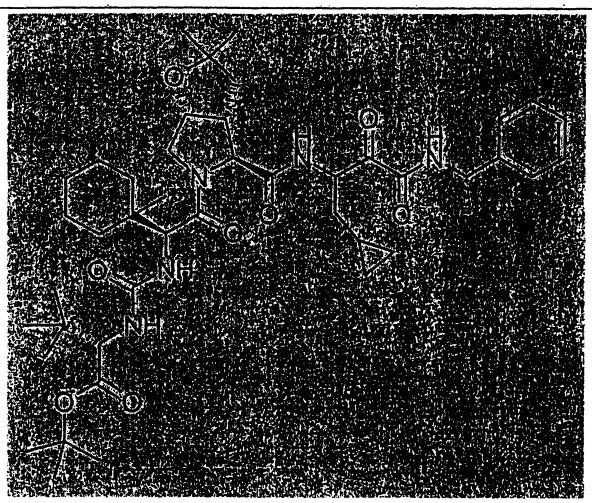
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4648		646	C
4649		672	C
4650		648	C

化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4651		756	C
4652		800	C
4653		576	C

化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4654		714	C
4655		682	C
4657		680	C

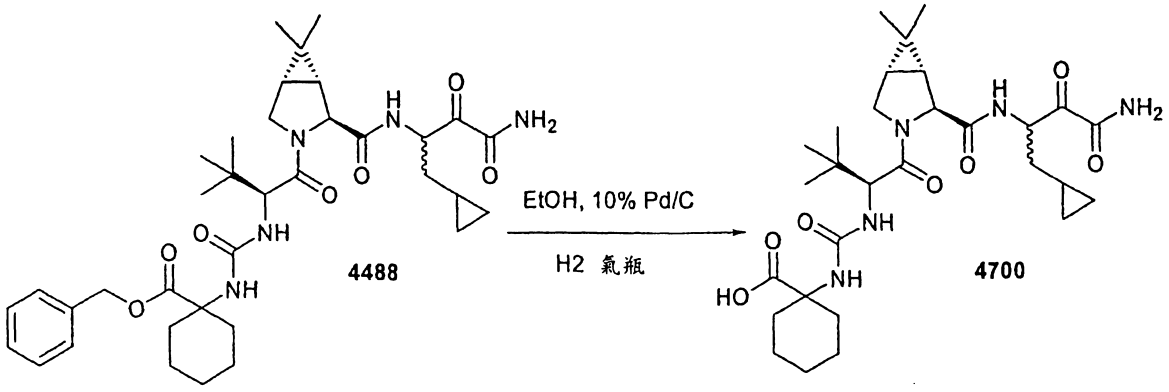
化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4658		668	C
4659		824	C
4660		648	C

化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4661		742	C
4662		662	C
4663		694	C

化合物 #	表 3：酯類	MW	Ki* 範圍
4665		782	C
4666		626	C

得自表4之特殊實例之製備

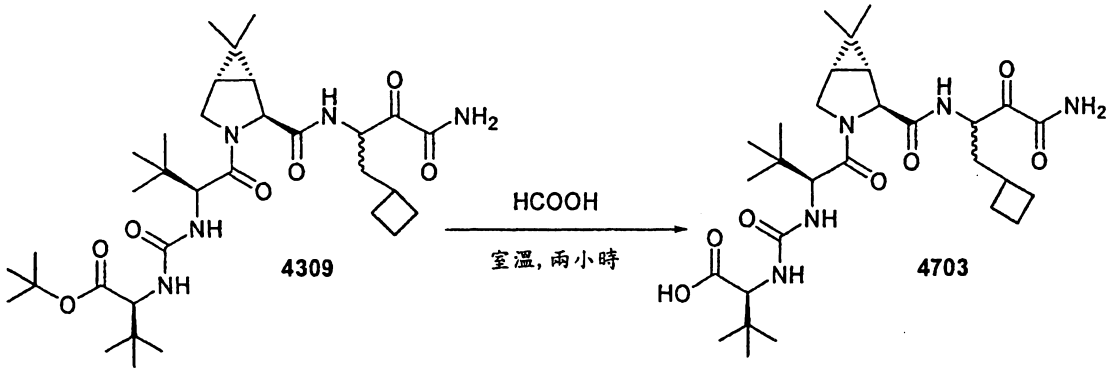
實例XV：式4700化合物之製備：



於表3之酯**4488**(28毫克，0.042毫莫耳)在乙醇(5毫升)中之

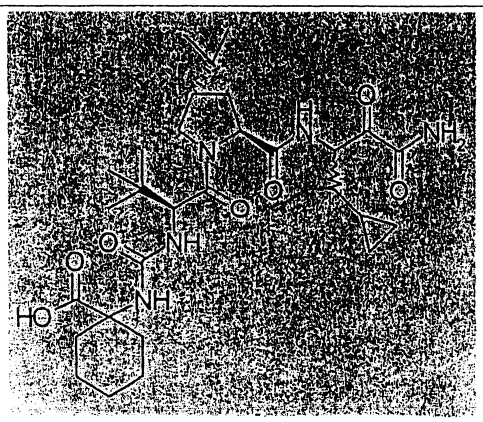
溶液內，添加10% Pd/C觸媒(20% w/w，6毫克)。使所形成之懸浮液氫化，直到薄層層析法顯示起始物質完全消耗為止(~3小時)。經過矽藻土墊，藉過濾移除觸媒，並以EtOAc洗滌。使合併之濾液與洗液於真空下蒸發至乾涸，提供所要之產物**4700**(25毫克)。(M+H) = 576.

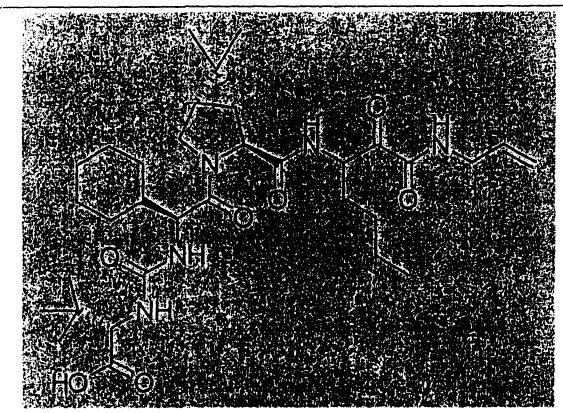
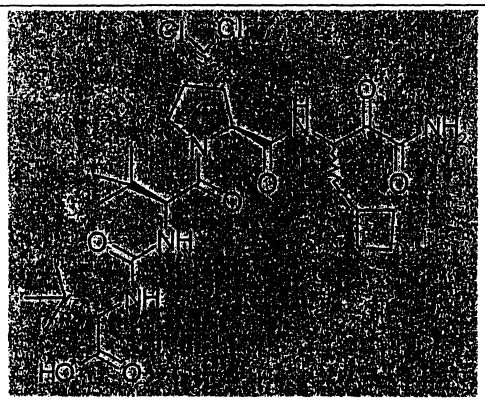
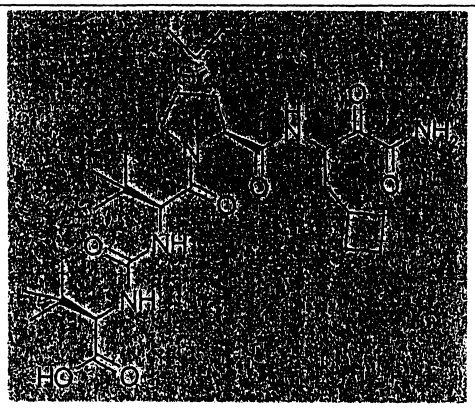
實例XVI：式4703化合物之製備

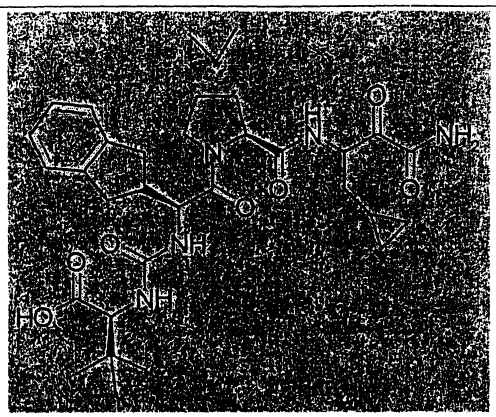
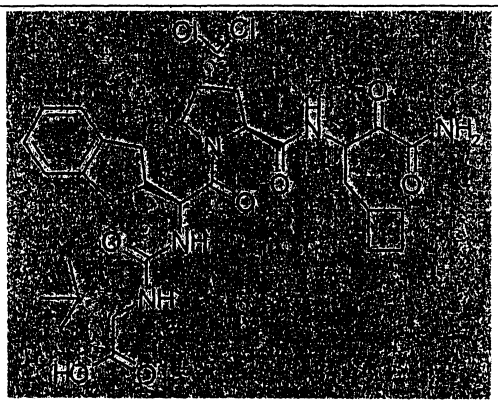
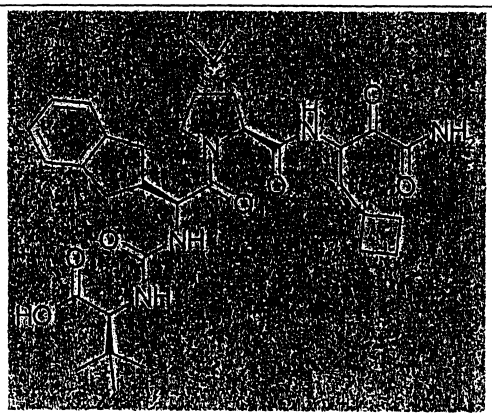


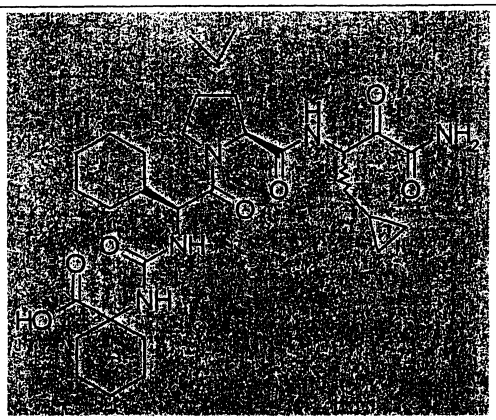
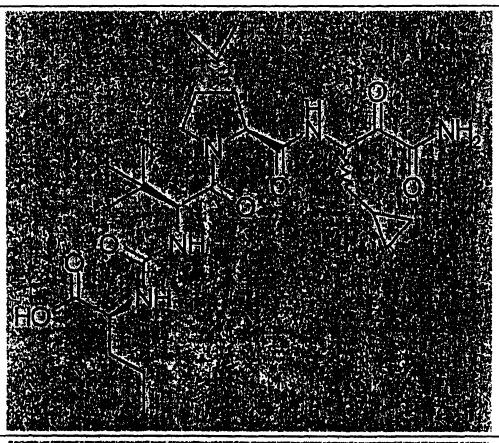
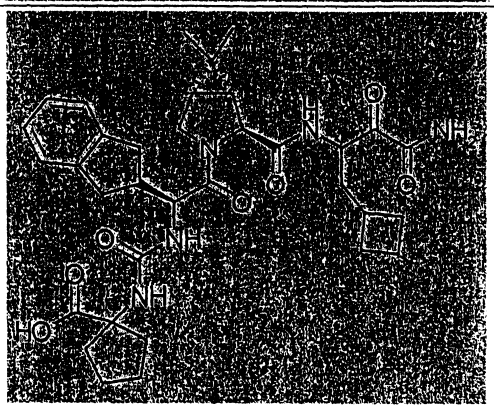
於**表3**之酯**4309**(70毫克)中，添加5毫升HCOOH(98%)。將反應物於室溫下攪拌，直到薄層層析法顯示起始物質完全消耗為止(~2小時)。使揮發性物質於真空下蒸發至乾涸，提供所要之產物**4703**(62毫克)。(M+H) = 578.

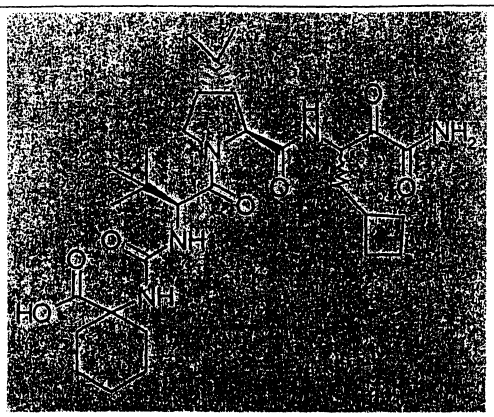
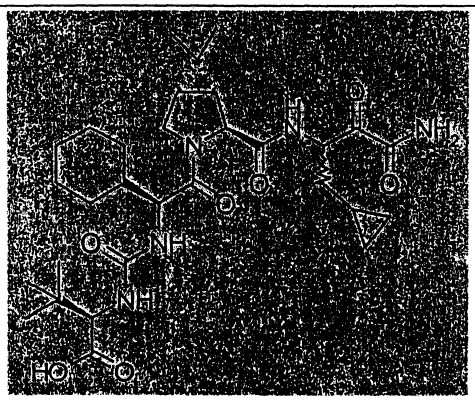
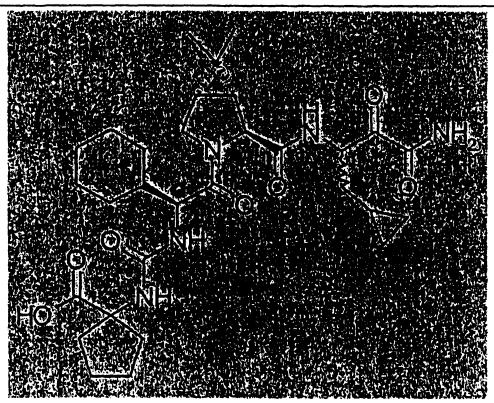
表4之所有其他HCV抑制劑係根據上文製備實例**XV**與**XVI**中所述之程序製成。

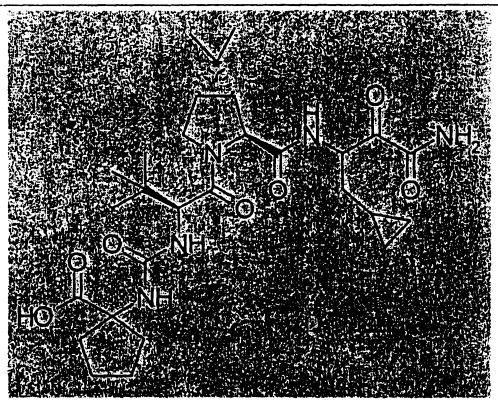
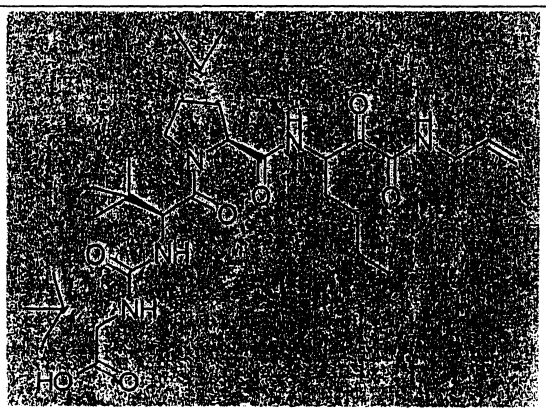
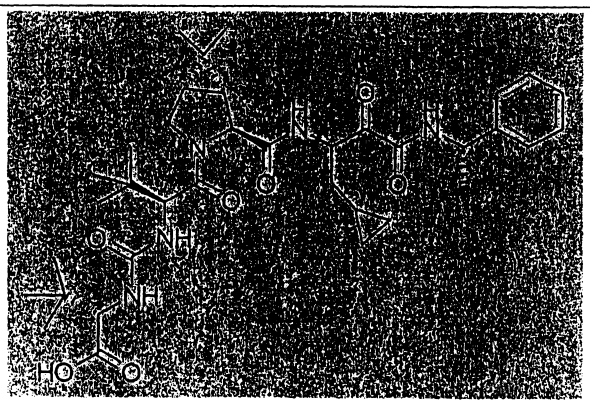
化合物#	表4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4700		576	A

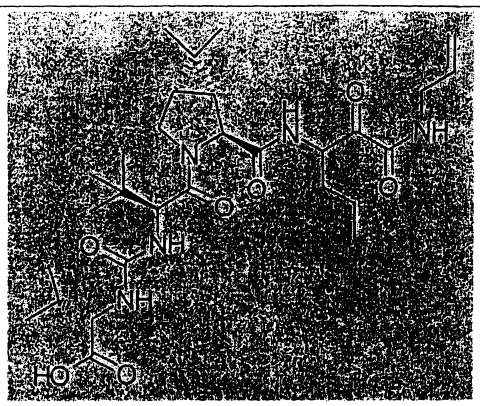
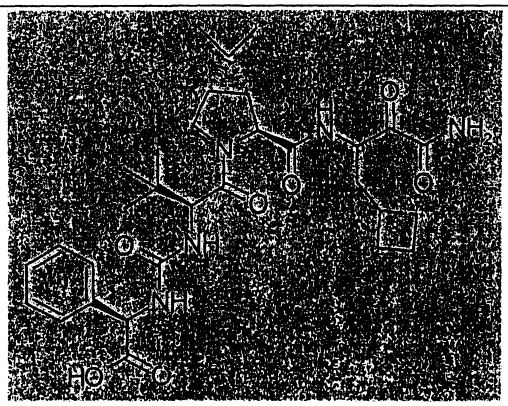
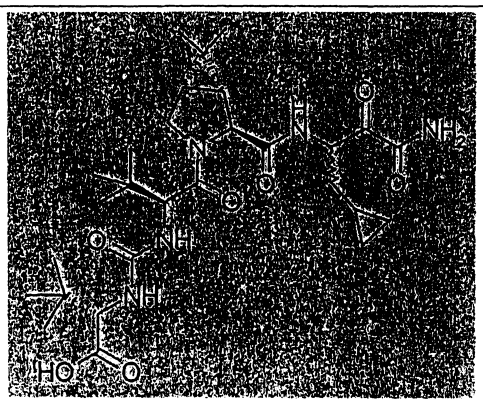
化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4701		632	A
4702		619	A
4703		577	A

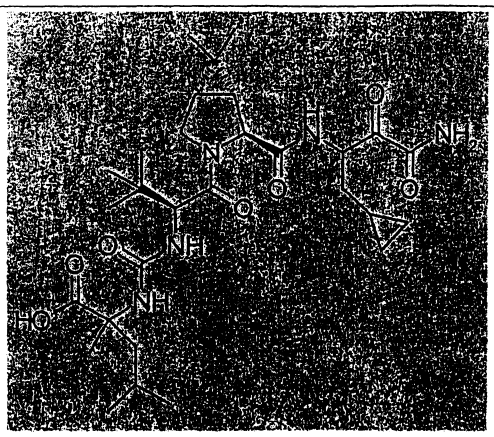
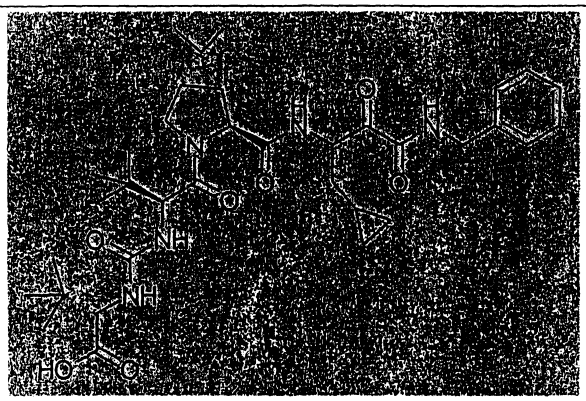
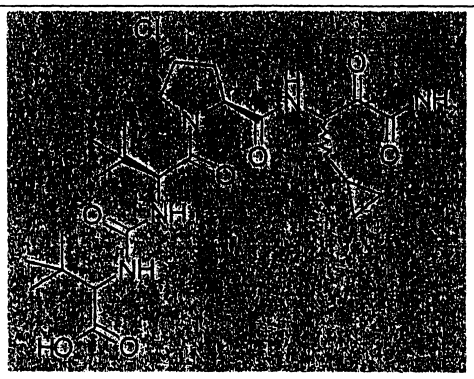
化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4704		624	A
4705		679	A
4706		638	A

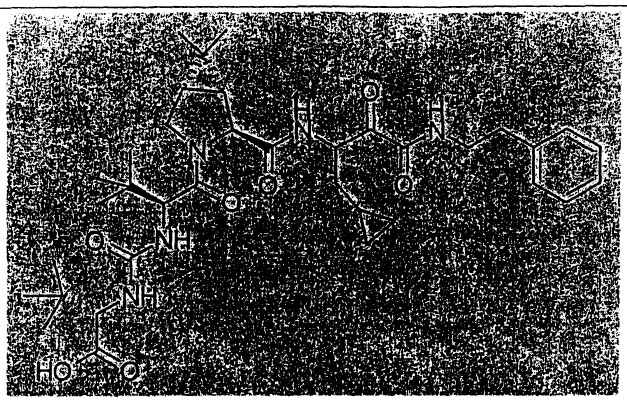
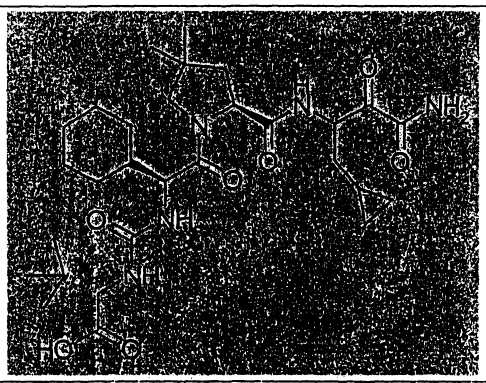
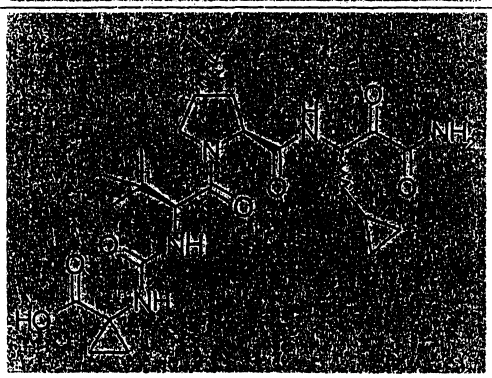
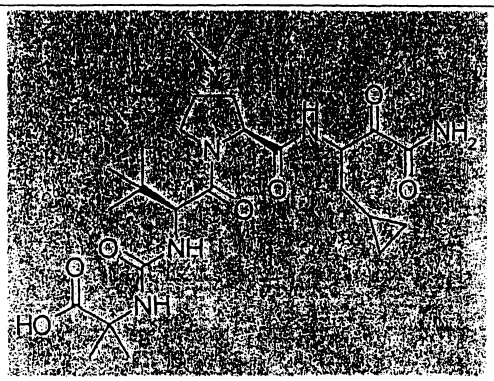
化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4707		602	A
4708		564	A
4709		636	A

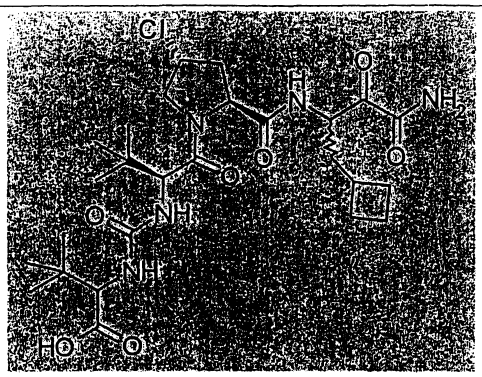
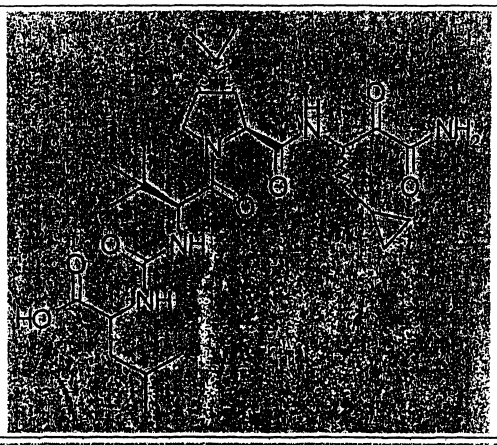
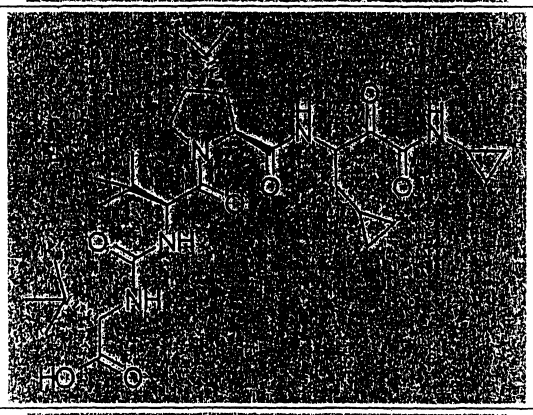
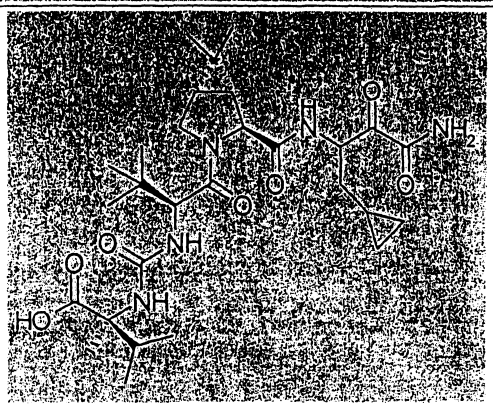
化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4710		590	A
4711		590	A
4712		588	A

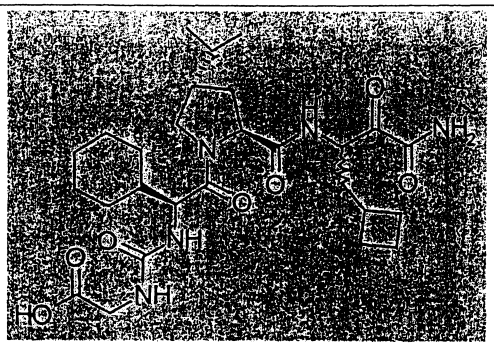
化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4713		562	A
4714		606	A
4715		668	A

化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4716		578	A
4717		598	A
4718		564	A

化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4719		578	A
4720		654	A
4721		558	A

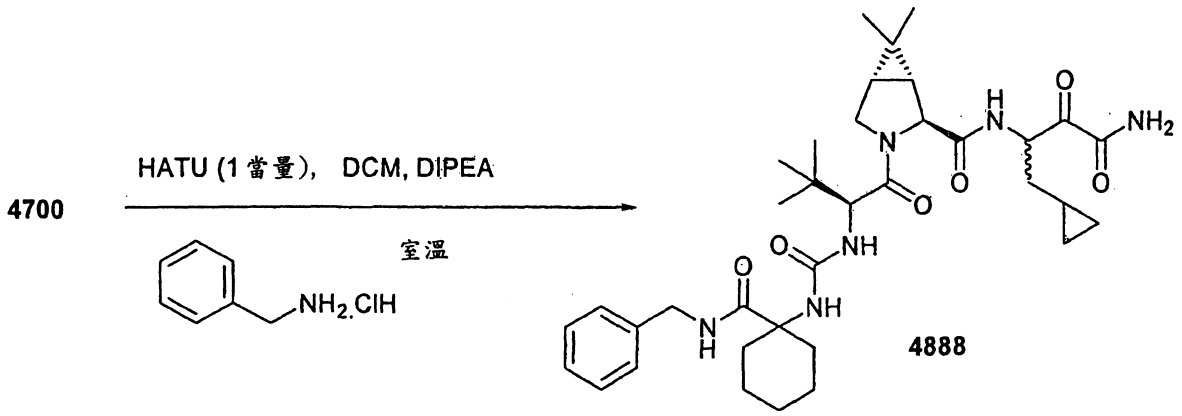
化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4722		668	A
4723		578	B
4724		534	B
4725		536	B

化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4726		572	B
4727		564	B
4728		604	B
4729		564	B

化合物 #	表 4：羧酸類	MW	Ki* 範圍
4730		548	C

得自表5之特殊實例之製備

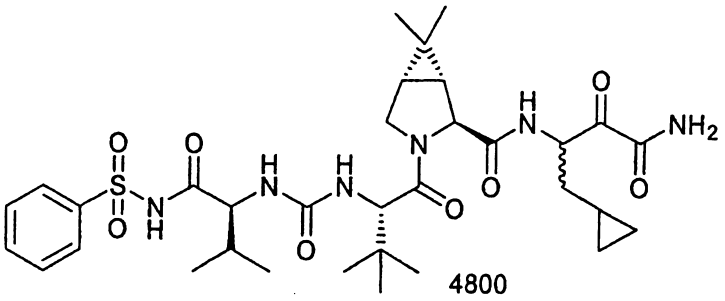
實例XVII：式4888化合物之製備



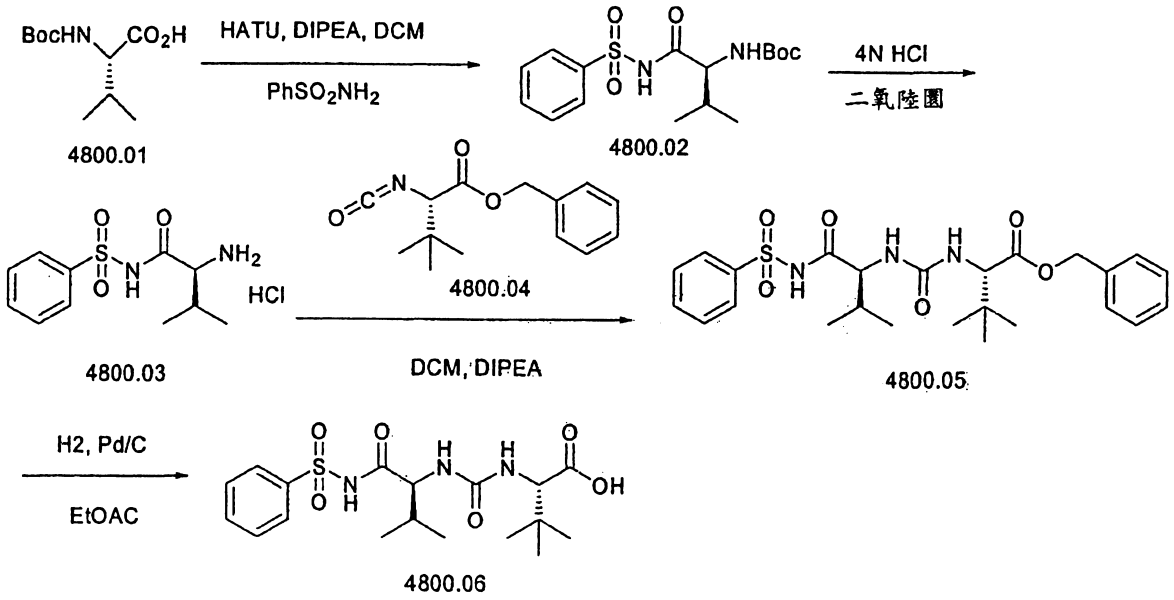
於製備實例**XV**之**4700**(表4)(0.02克，0.035毫莫耳)在CH_2Cl_2(2毫升)中之室溫溶液內，添加苄胺.HCl(1.2當量，0.042毫莫耳，6毫克)、HATU(1.2當量，0.042毫莫耳，16毫克)，然後是DIPEA(5當量，0.175毫莫耳，0.031毫升)。將反應物於室溫下攪拌2小時，接著以EtOAc稀釋，並以檸檬酸(10% w/w)、$NaHCO_3$及鹽水連續洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉預備之板純化，使用己烷中之40%丙酮作為溶離劑。獲得4毫克所要之產物**4888**。(M+H)=665.

表 5 之 HCV 抑制劑 **4801** 至 **4917** 已使用實例 **XVII** 中所述之程序製成。

實例 XVIII：式 4800 化合物之製備



部份 I：式 4800.05 中間物之製備



於 Boc-L-纈胺酸 **4800.01** (1.1 克，5 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 中之 -20℃ 溶液內，添加 HATU (1.2 當量，6 毫莫耳，2.3 克)、DIPEA (5 當量，25 毫莫耳，4.4 毫升)，然後是苯磺醯胺 (1.1 當量，5.5 毫莫耳，0.86 克)。將反應物於此溫度下攪拌 48 小時。將反應物以 EtOAc 稀釋，並以檸檬酸 (10% w/w)、$NaHCO_3$ 及鹽水連續洗滌。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。以 DCM 與 MeOH 之混合物進行再結晶作用。獲

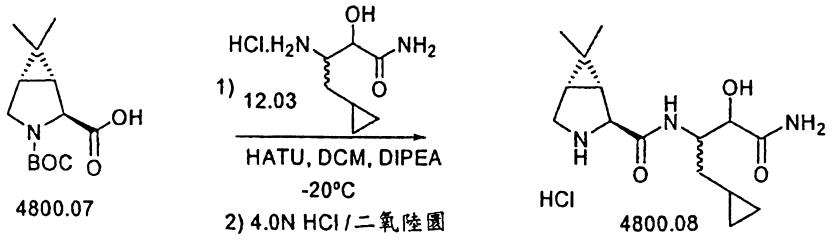
得600毫克白色結晶(**4800.02**)，伴隨著1.5克油狀殘留物。將此600毫克使用於下一步驟。

將4.0 N HCl二氧陸圜(25毫升)添加至**4800.02**(600毫克)中。將反應物於室溫下攪拌，直到藉TLC未偵測出起始物質為止(2小時)。然後，添加Et_2O，並濾出所形成之白色粉末，及在N_2流下乾燥，產量＝0.46克(1.57毫莫耳)**4800.03**。

於異氰酸酯**4800.04**(按製備實例**XIII**之**步驟3**中所述，經由以Boc-L-第三-白胺酸0.7毫莫耳，3.5毫升，置換**步驟1**之Boc-1-胺基-環己烷羧酸**4488.01**而製成)在CH_2Cl_2(2毫升)中之0℃溶液內，添加**4800.03**(180毫克，0.61毫莫耳)，然後是DIPEA(1.1當量，0.7毫莫耳，0.122毫升)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌度過週末。48小時後，使反應物濃縮至乾涸，並使油狀殘留物藉HPFC Biotage 25+S, 己烷中之50%至100% EtOAc純化。純化提供110毫克**4800.05**。

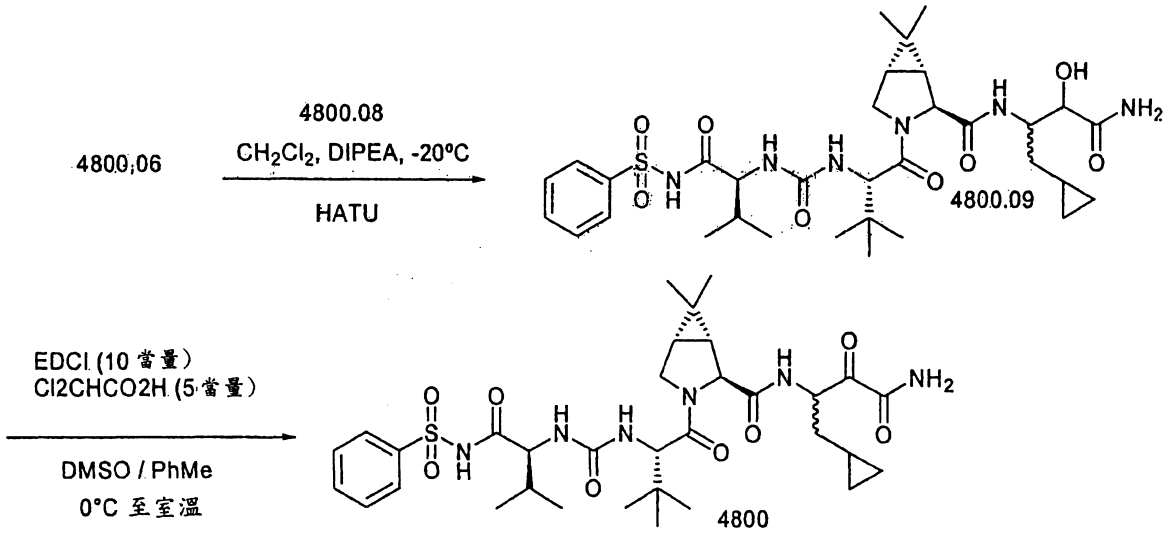
於**4800.05**(0.11克，0.219毫莫耳)在EtOAc(5毫升)中之溶液內，添加10% Pd/C觸媒(15% w/w，16毫克)。使所形成之懸浮液氫化，直到薄層層析法顯示起始物質完全消耗為止(~3小時)。經過矽藻土墊，藉過濾移除觸媒，並以EtOAc洗滌。使合併之濾液與洗液於真空下蒸發至乾涸，提供所要之產物**4800.06**(85毫克)。

部份II：式**4800.08**中間物之製備



於酸 **4800.07**（按照 R. Zhang 與 J.S. Madalengoitia 之方法製成 (*J.Org. Chem.* **1999**, *64*, 330)，5.1 克，20 毫莫耳）在 DCM (200 毫升) 中之 -20℃ 溶液內，添加 HATU (1.05 當量，21 毫莫耳，8 克)、胺鹽 **12.03**（按中間物之製備、P1-P' 部份基團之製備中所述製成，1.0 當量，20 毫莫耳，3.893 克）。於 -20℃ 下 10 分鐘後，添加 DIPEA (5 當量，100 毫莫耳，17.4 毫升)，並將反應物於此溫度下攪拌 16 小時，然後將反應物以 EtOAc 稀釋，且以 $NaHCO_3$、檸檬酸 (10% w/w) 及鹽水連續洗滌。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。純化 Biotage 75+M (3.5 升，1/1 己烷/EtOAc)，然後 100% EtOAc，提供 12 克淡褐色油，將其直接使用於下列步驟。於此粗製油 (12 克) 之室溫溶液中，添加 100 毫升二氧陸圜中之 4.0 N HCl 溶液。將反應物於室溫下攪拌 1 小時，發現完成，接著以庚烷稀釋，及在真空下濃縮至乾涸，獲得 10.4 克深褐色油 **4800.08**，將其直接用於製備式 **4800.09** 化合物。

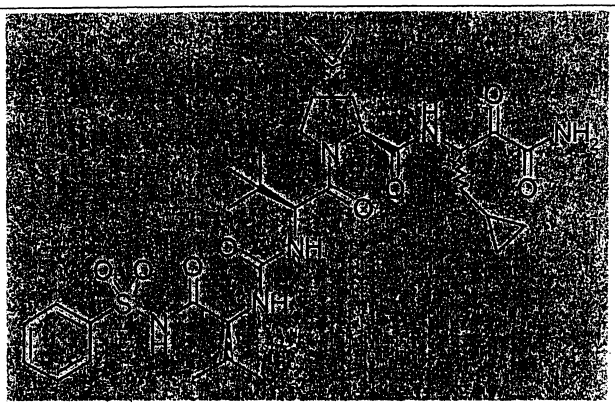
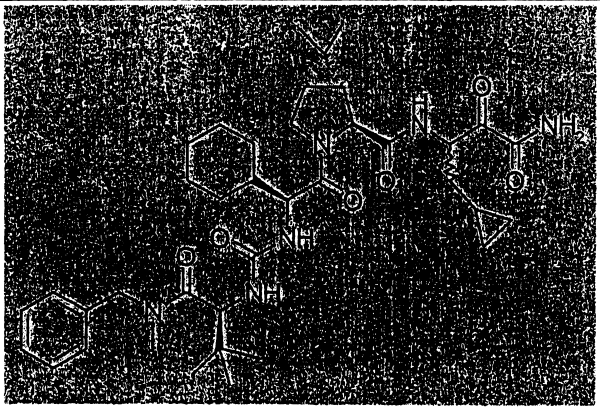
部份 III：式 **4800** 化合物之製備：

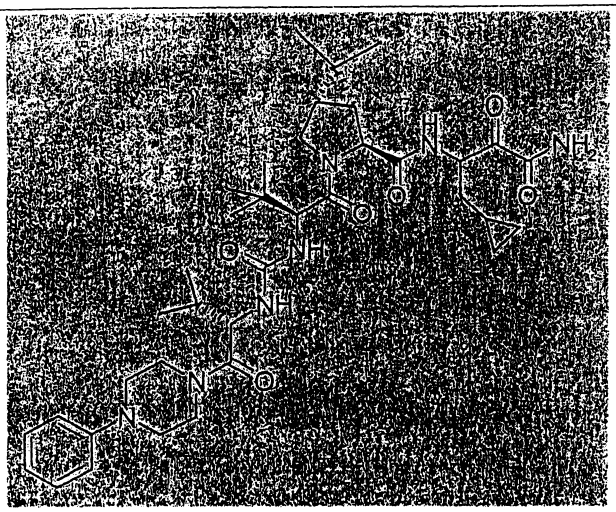
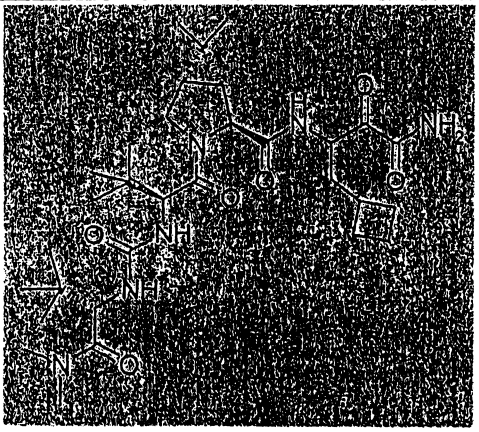
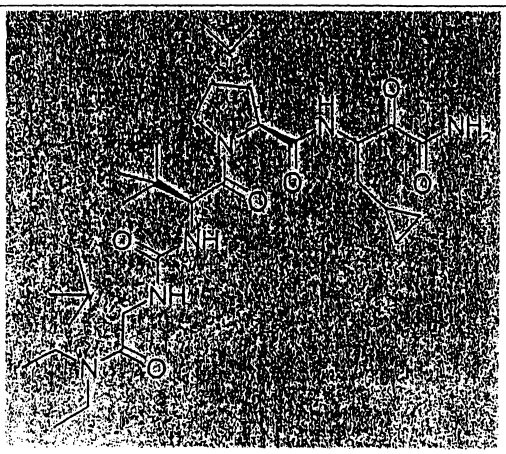


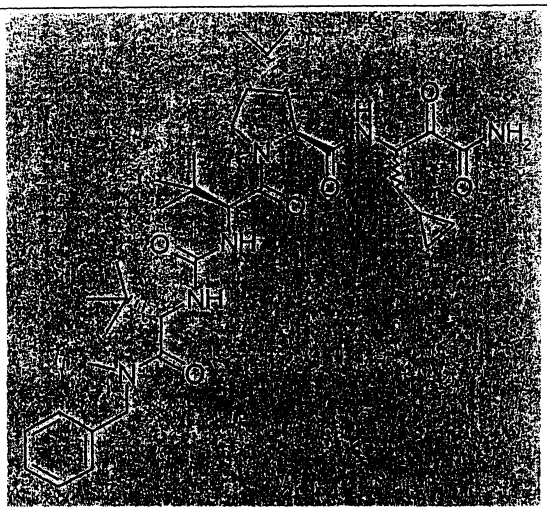
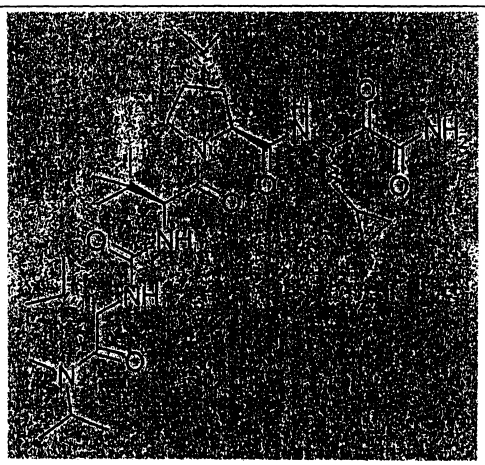
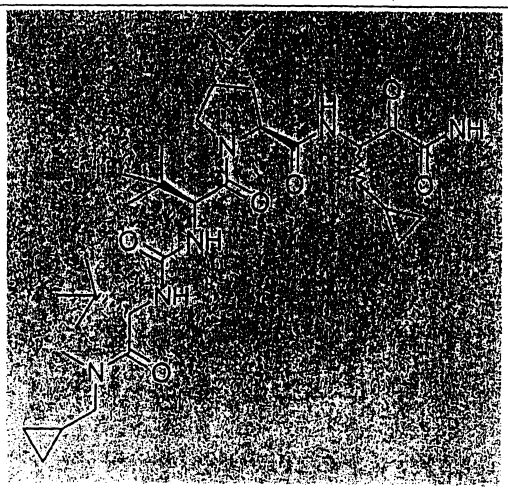
於 **4800.06** (85 毫克，0.2 毫莫耳) 在 DCM (50 毫升) 中之 -20℃ 溶

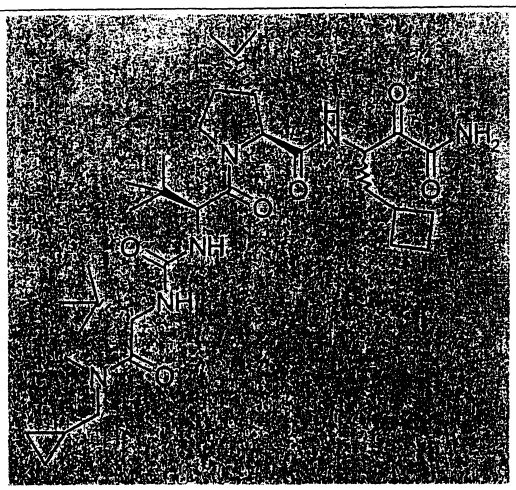
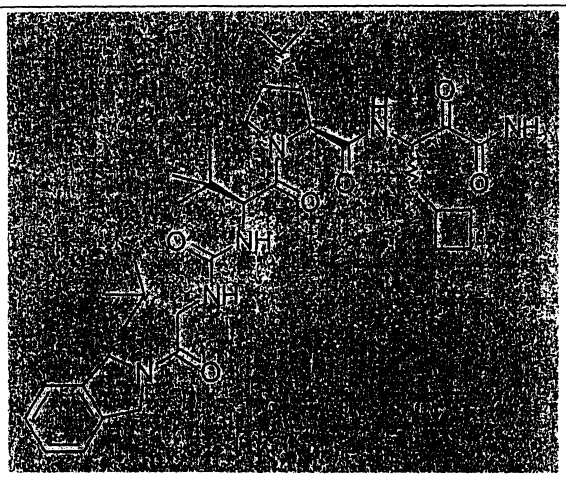
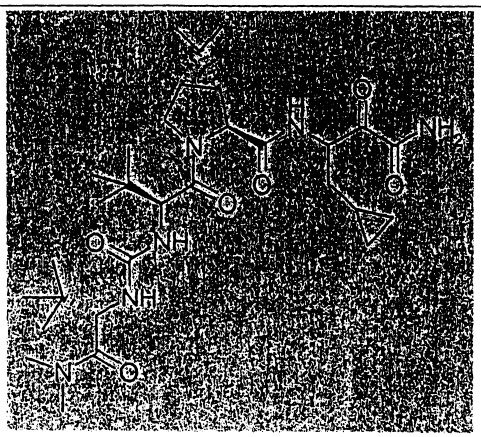
液內，添加HATU (1.2當量，0.24毫莫耳，92毫克)、粗製胺鹽**4800.08** (1.2當量，0.24毫莫耳，80毫克)。於-20℃下10分鐘後，添加DIPEA (5當量，1毫莫耳，0.22毫升)。將反應物於此溫度下攪拌18小時，然後將反應物以EtOAc稀釋，並以檸檬酸(10% w/w)及鹽水連續洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。獲得250毫克粗製**4800.09**。(M+H) = 691.

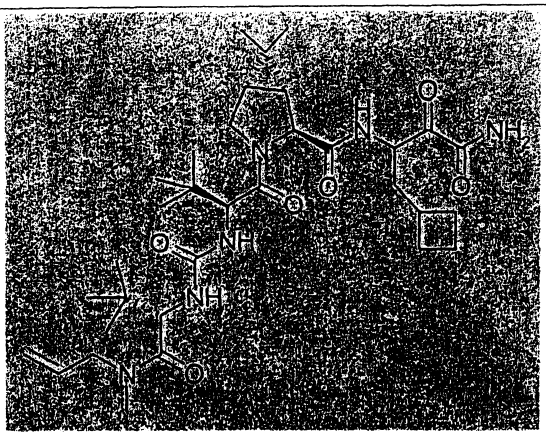
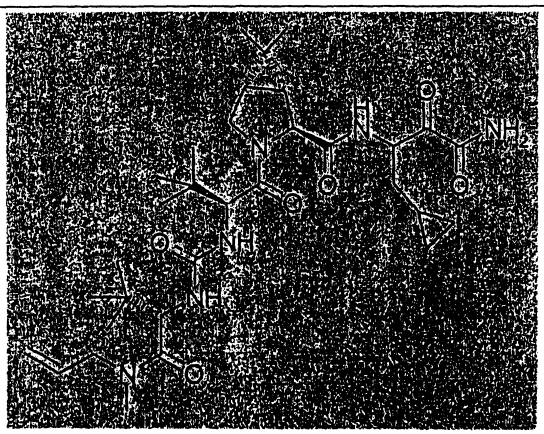
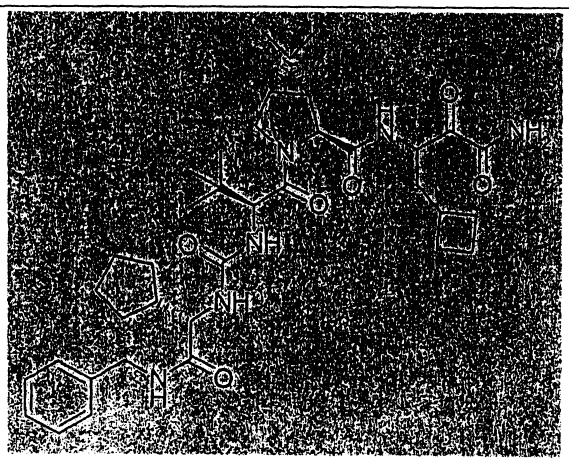
於粗製**4800.09** (0.25克，0.2毫莫耳)在DMSO/PhMe (12毫升)中之0℃溶液內，添加EDCI (10當量，1毫莫耳，400毫克)與二氯醋酸(5當量，1毫莫耳，0.08毫升)。使反應物逐漸溫熱至室溫，並於此溫度下攪拌。4小時後，將反應物以水稀釋，並分離2液相。將有機層以飽和$Na_2S_2O_3$ (2次)、$NaHCO_3$及鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉HPFC Biotage 12 S, DCM中之2%至6% MeOH純化。純化獲得35毫克式**4800**化合物。

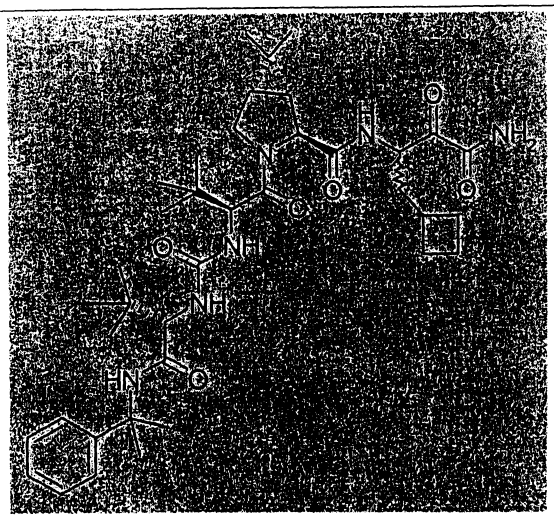
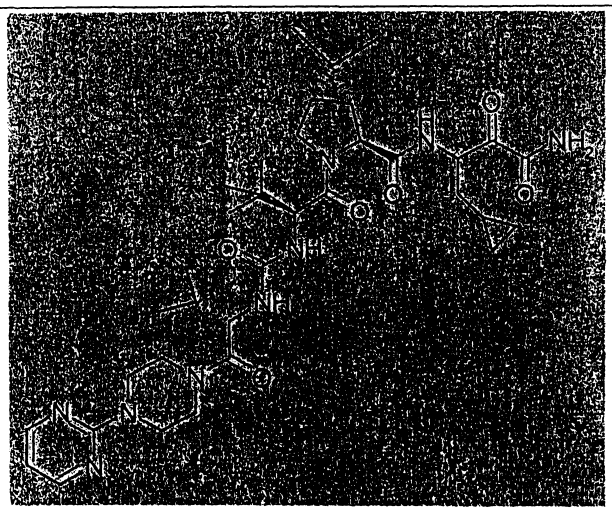
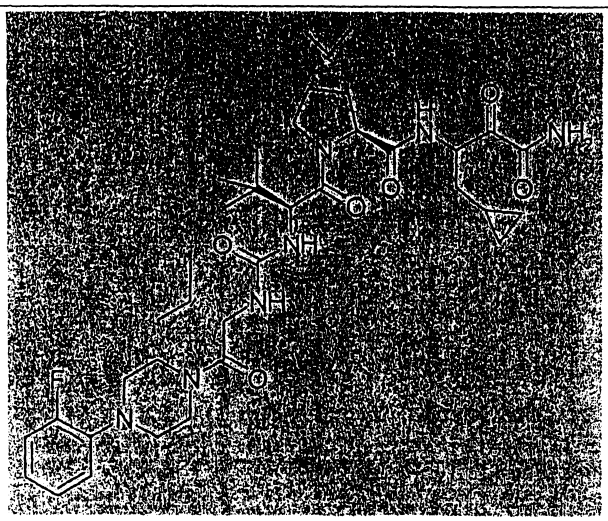
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4800		689	A
4801		693	A

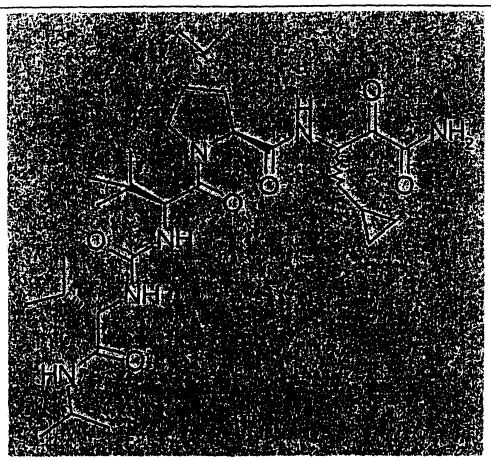
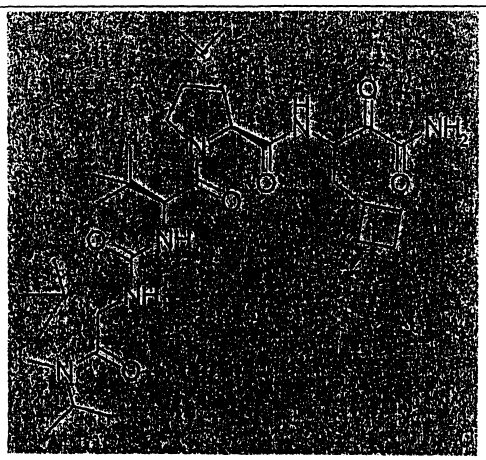
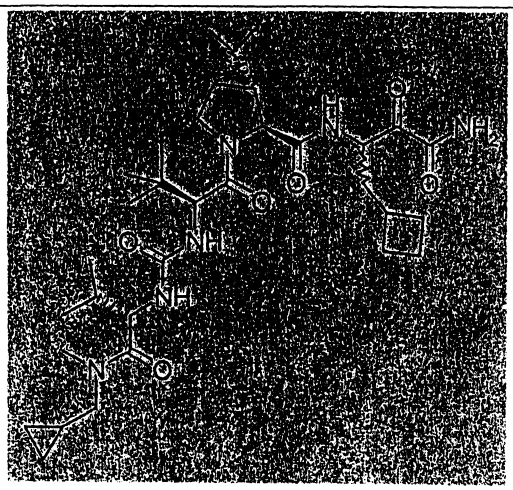
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4802		694	A
4803		605	A
4804		619	A

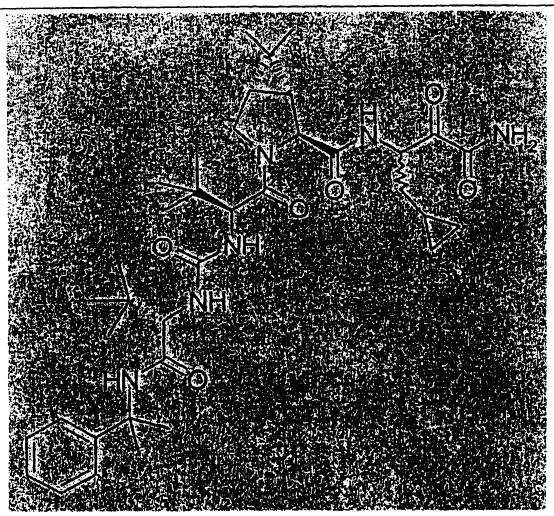
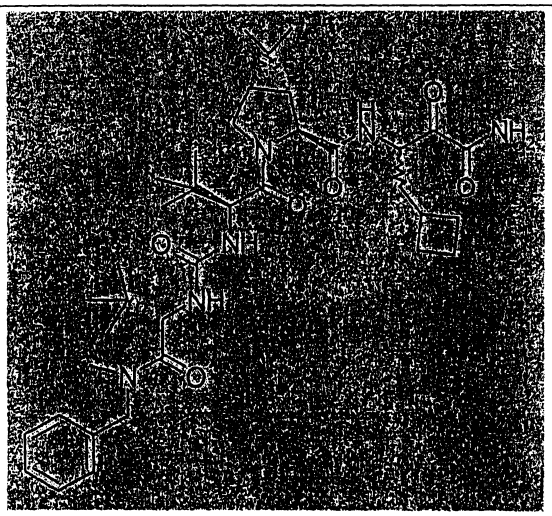
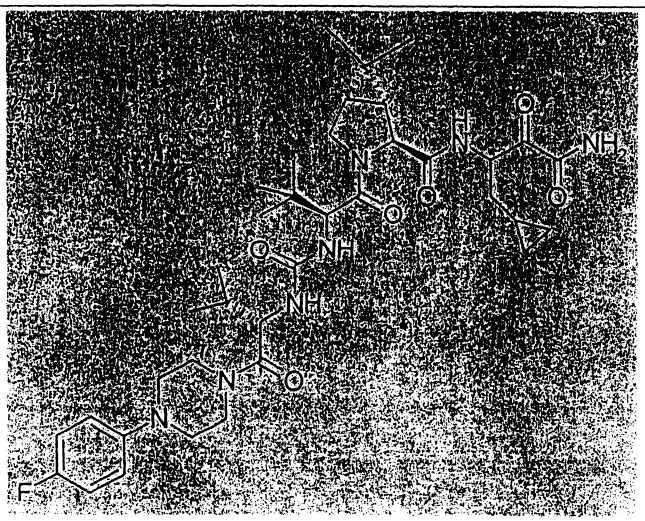
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4805		667	A
4806		605	A
4807		631	A

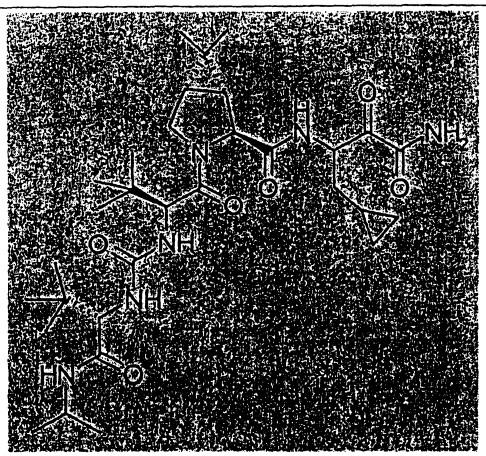
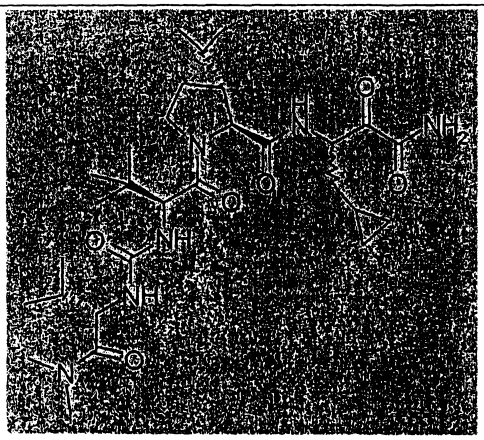
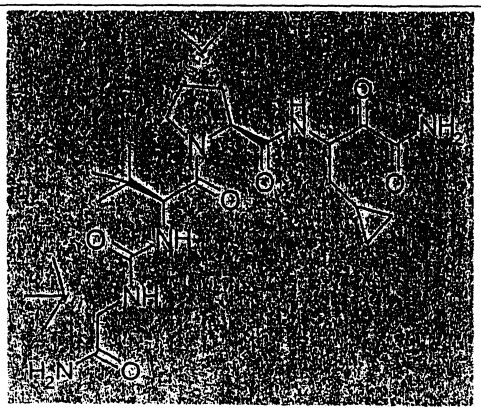
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4808		645	A
4809		679	A
4810		591	A

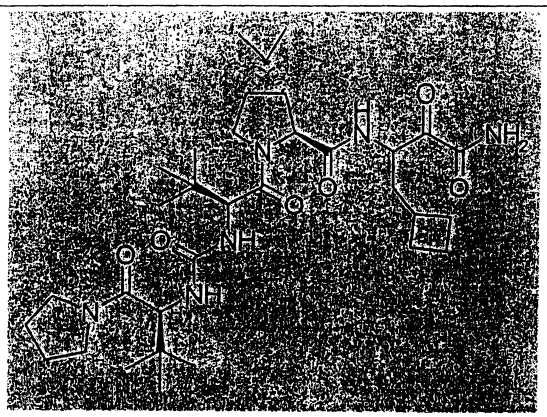
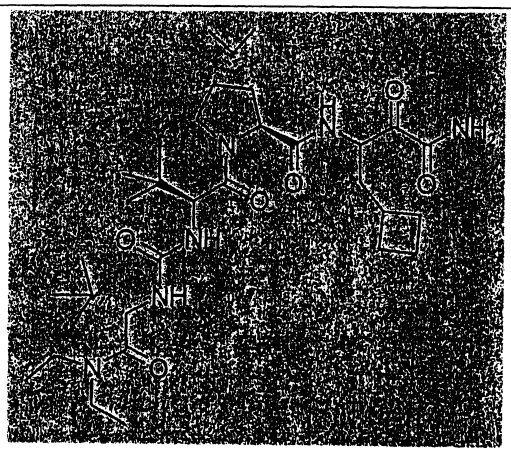
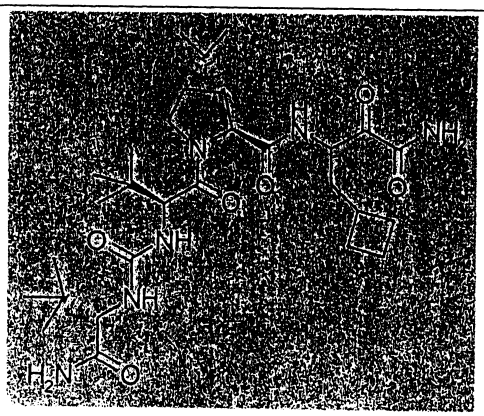
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4811		631	A
4812		617	A
4813		679	A

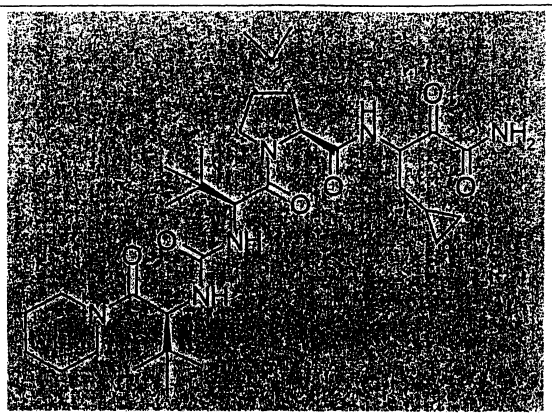
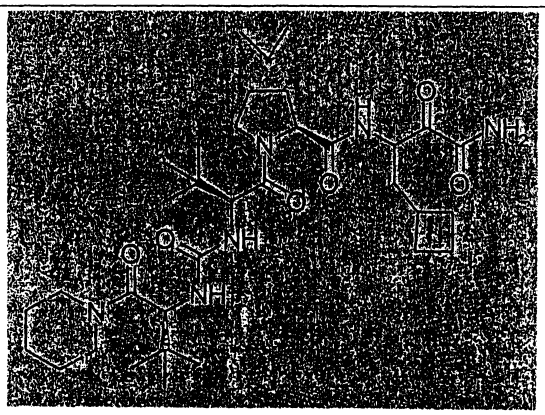
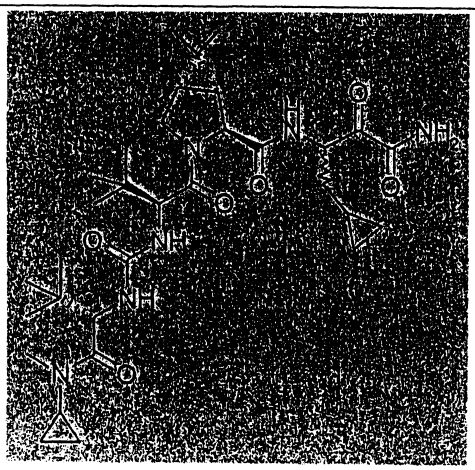
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4814		695	A
4815		696	A
4816		712	A

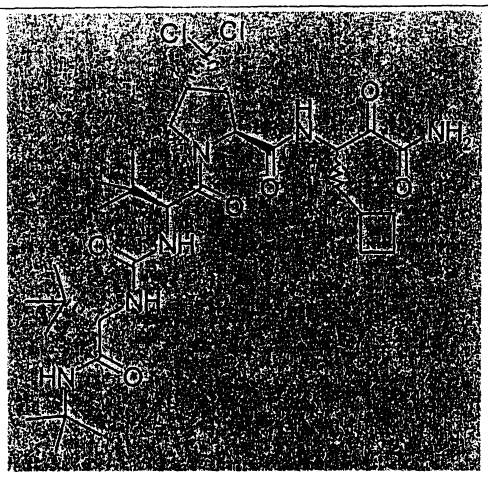
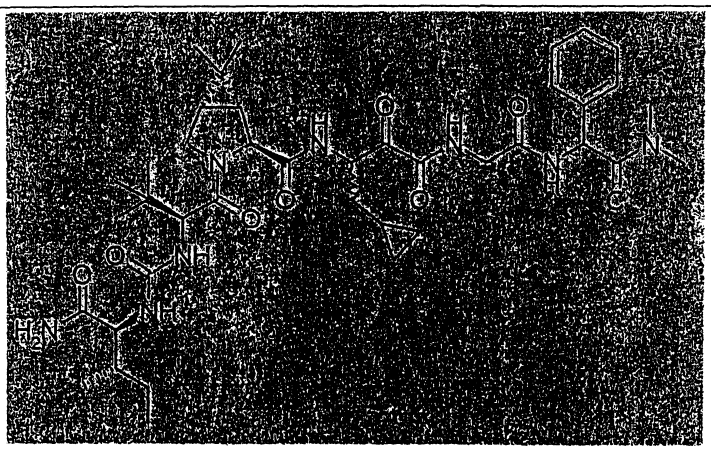
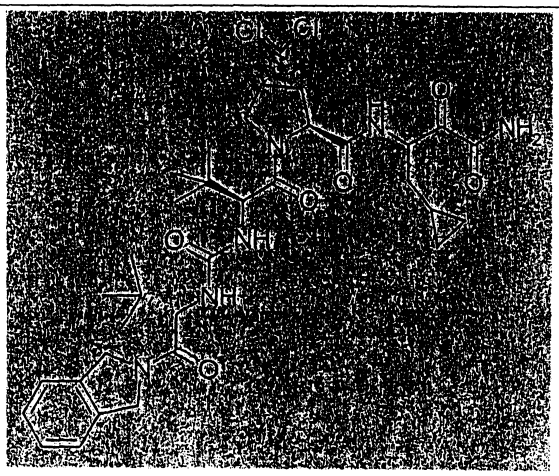
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4817		591	A
4818		633	A
4819		631	A

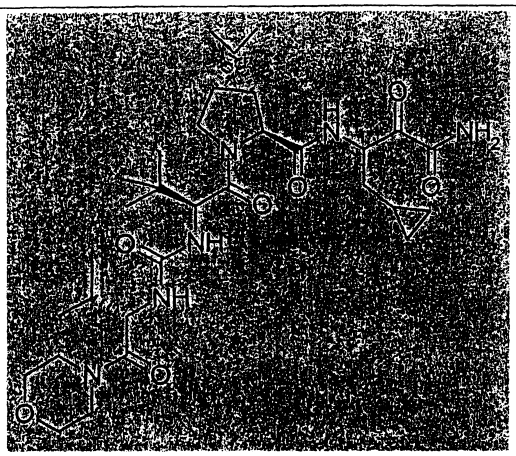
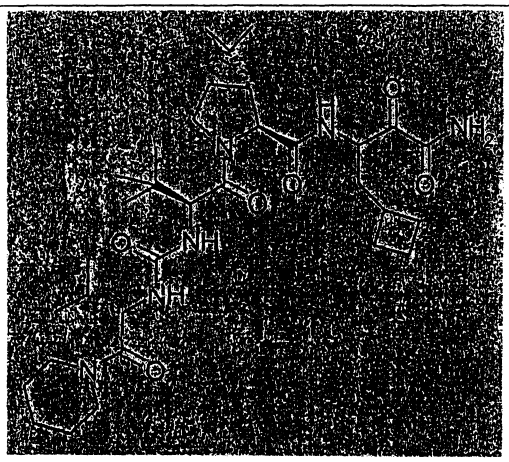
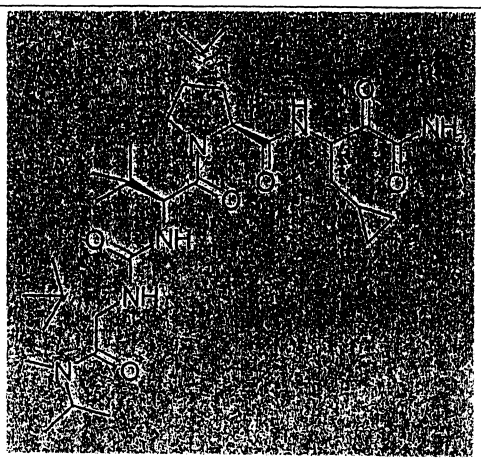
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4820		681	A
4821		681	A
4822		712	A

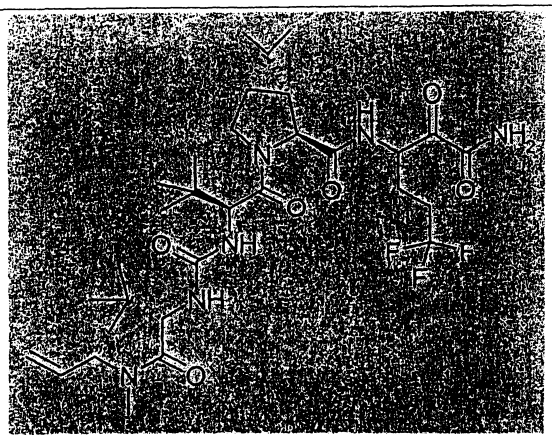
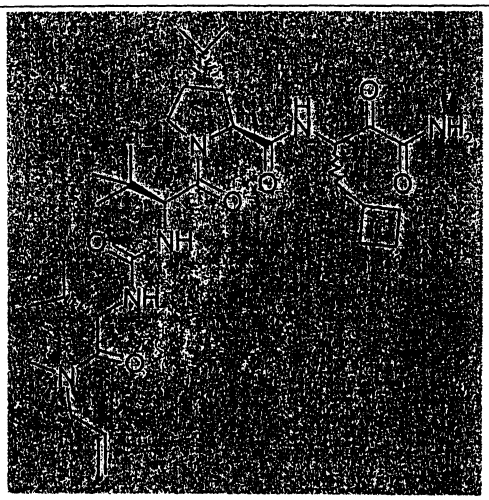
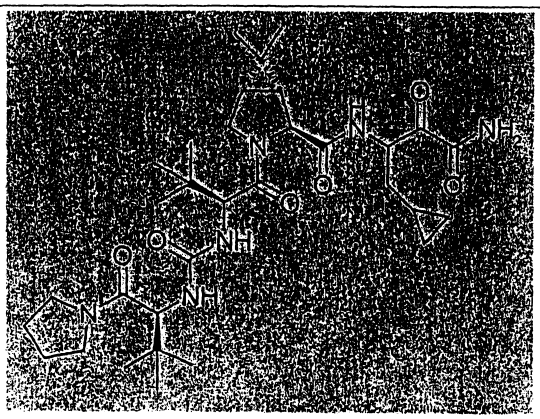
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4823		605	A
4824		577	A
4825		563	A

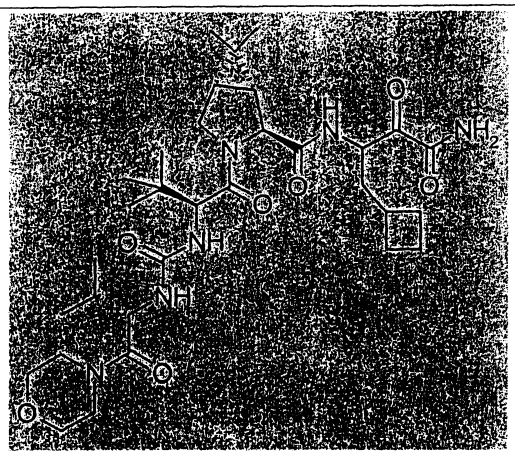
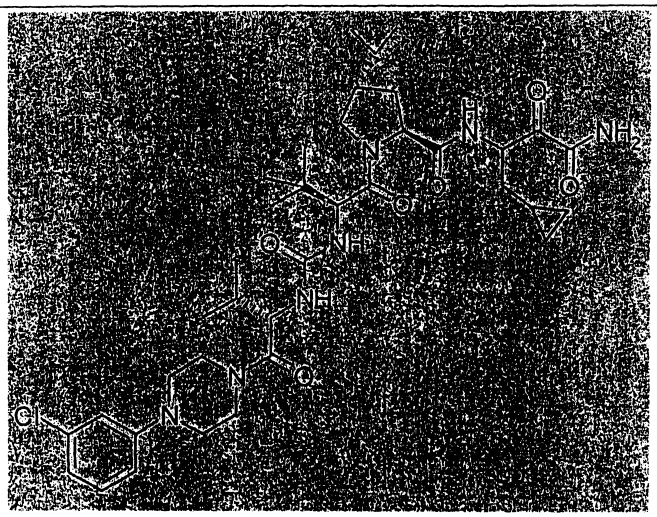
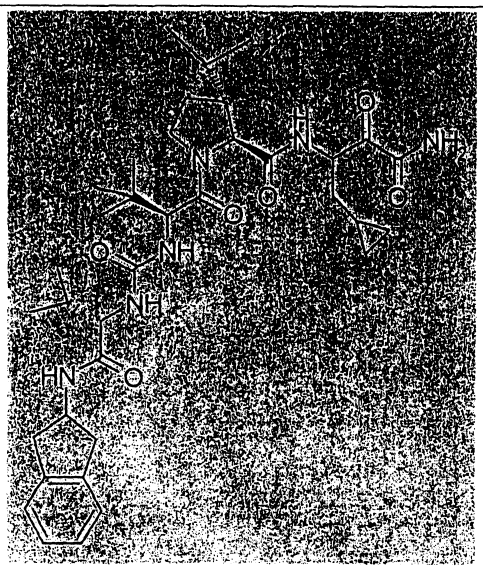
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4826		631	A
4827		633	A
4828		577	A

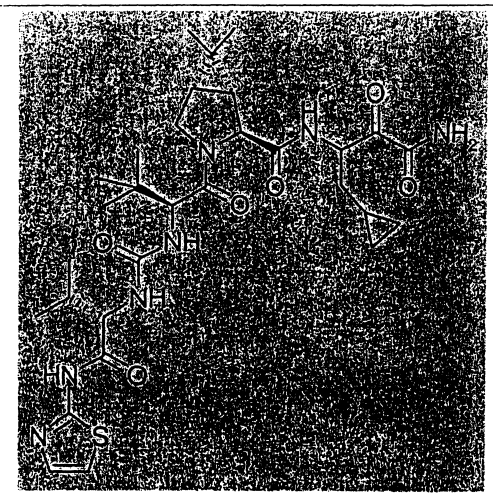
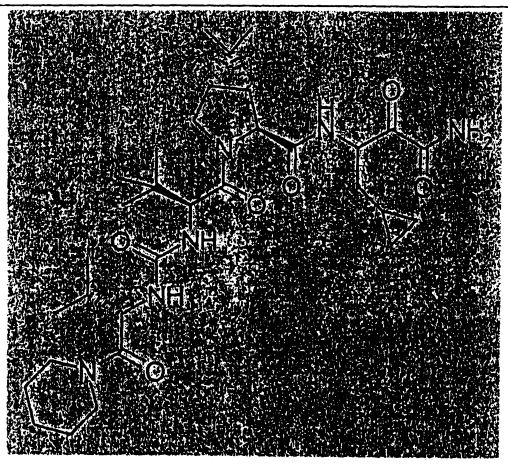
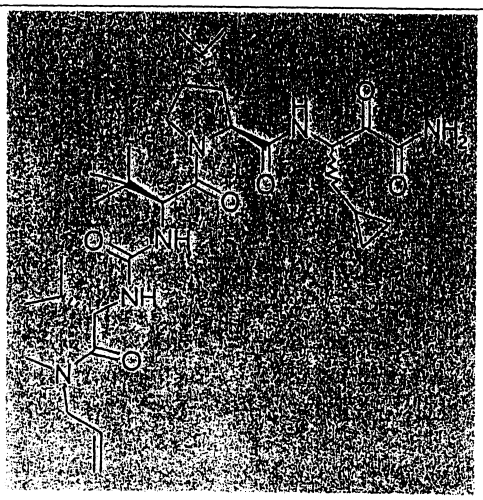
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4829		631	A
4830		645	A
4831		617	A

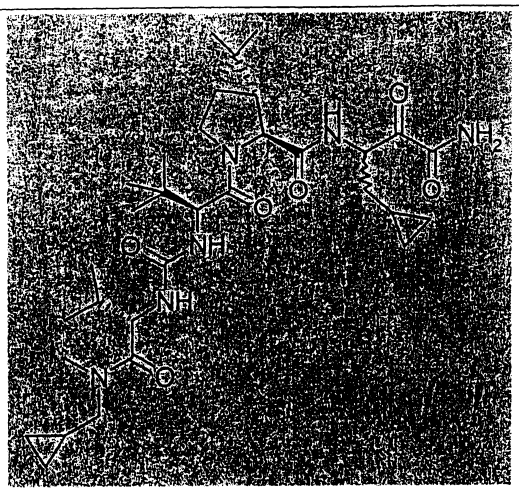
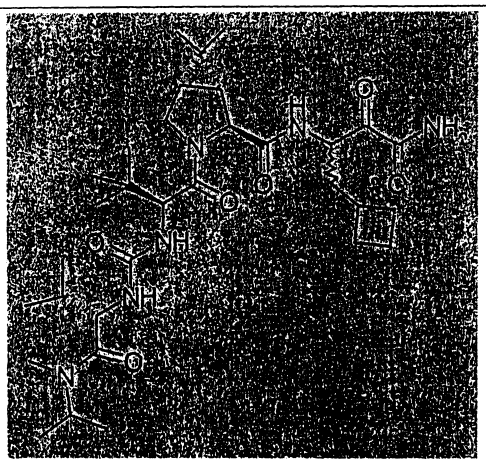
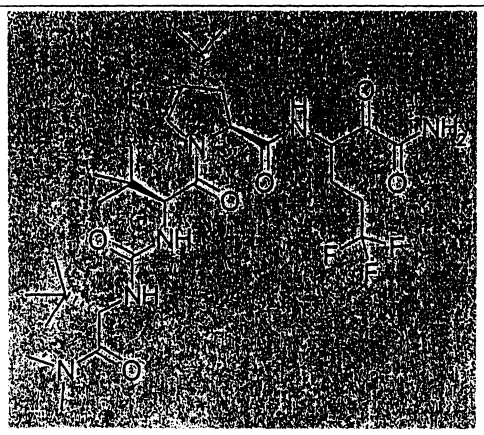
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4832		674	A
4833		781	A
4834		706	A

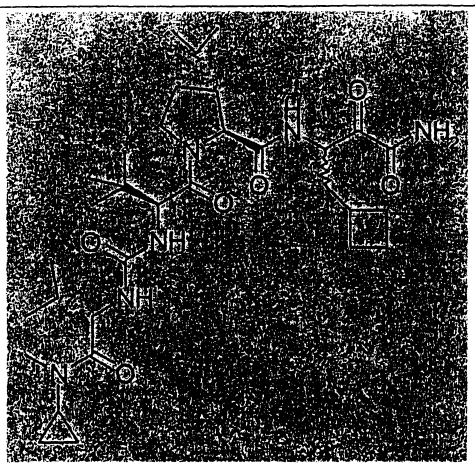
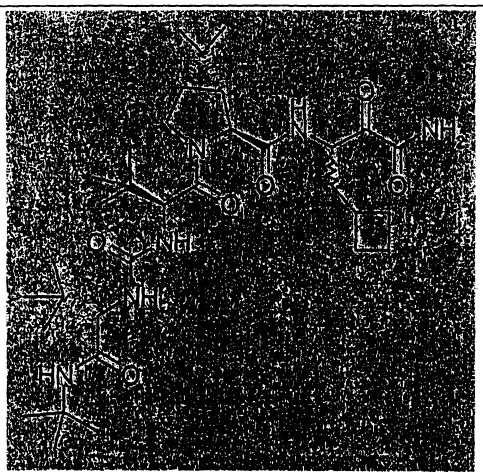
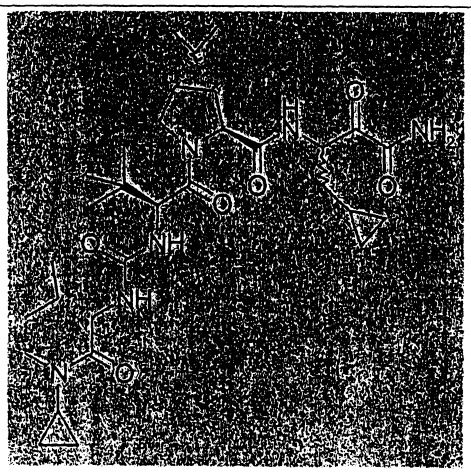
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4835		619	A
4836		631	A
4837		619	A

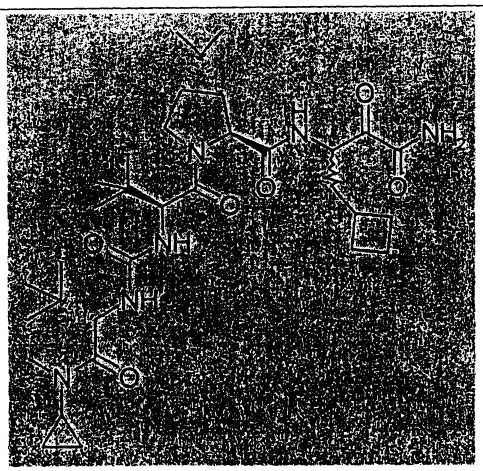
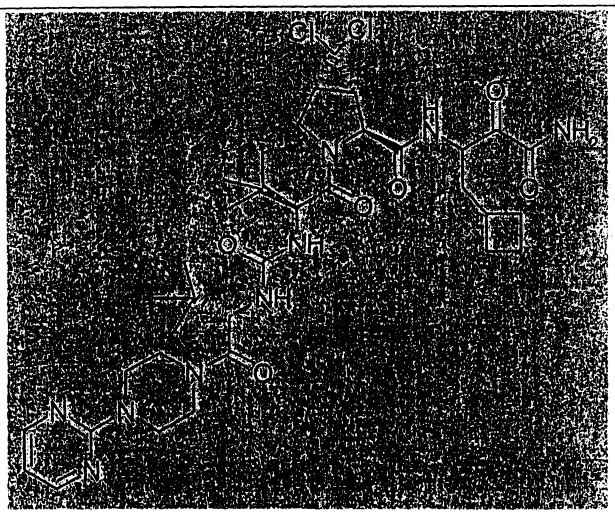
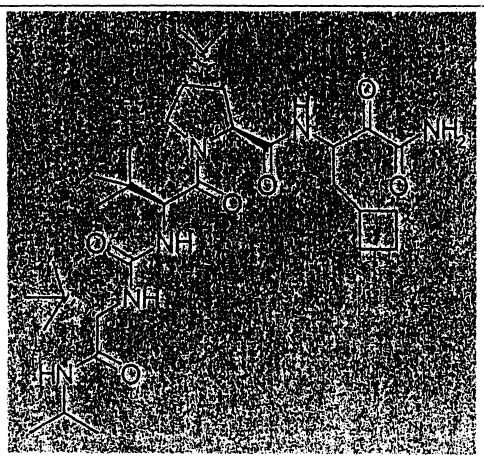
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4838		659	A
4839		617	A
4840		617	A

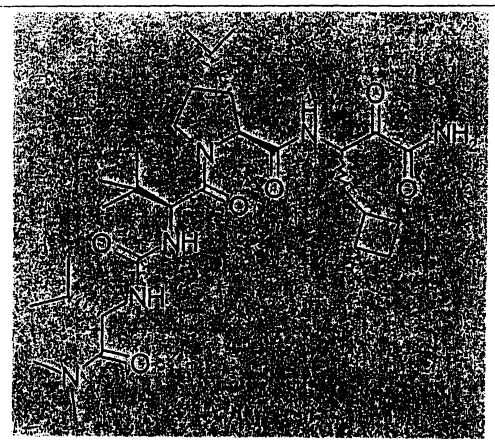
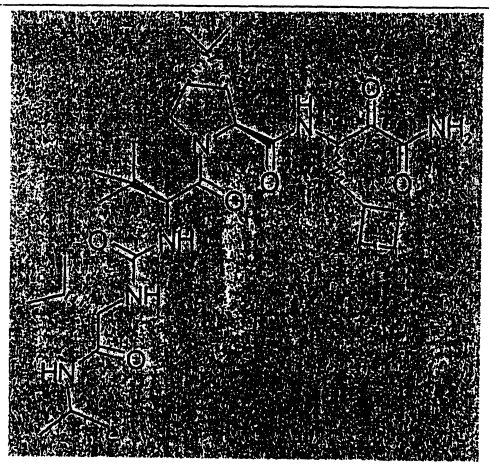
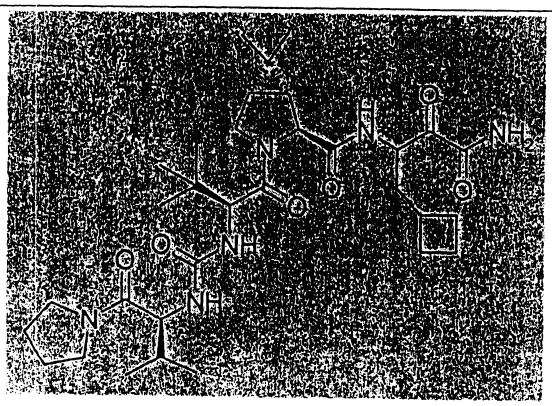
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4842		633	A
4843		728	A
4844		665	A

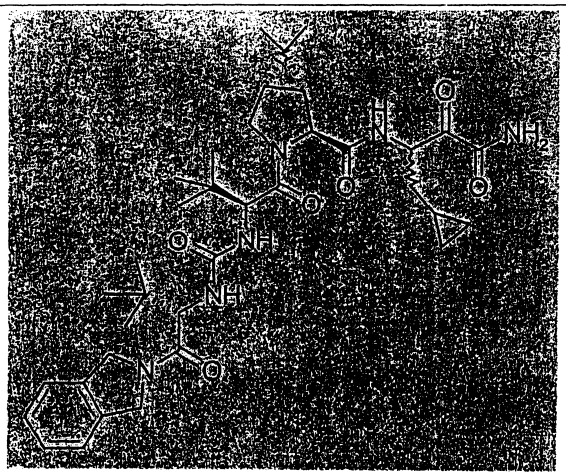
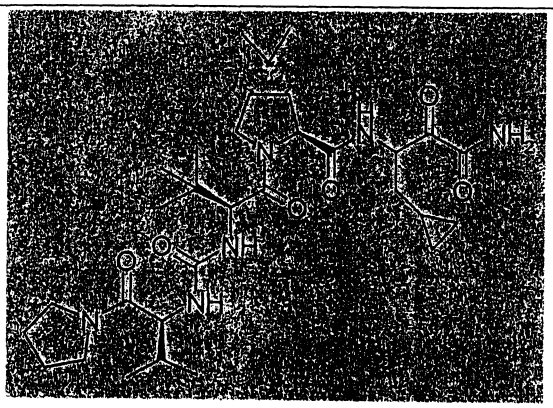
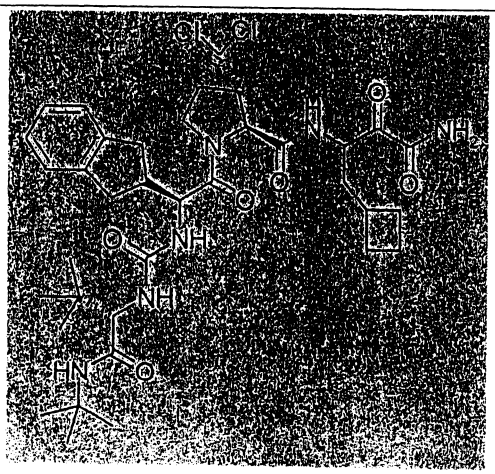
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4845		632	A
4846		617	A
4847		603	A

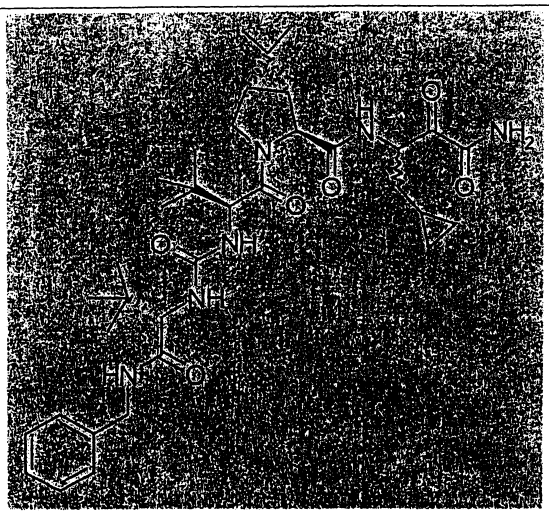
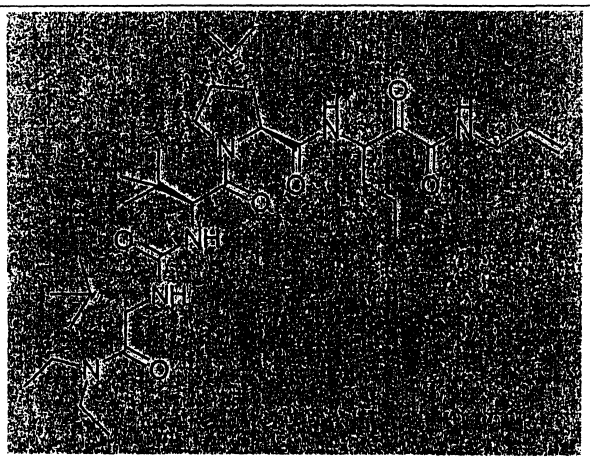
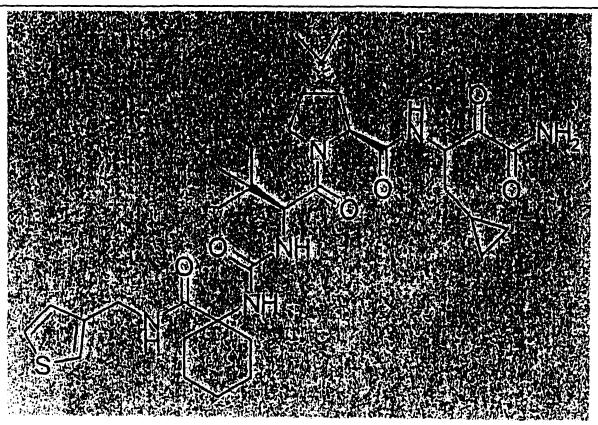
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4848		617	A
4849		619	A
4850		633	A

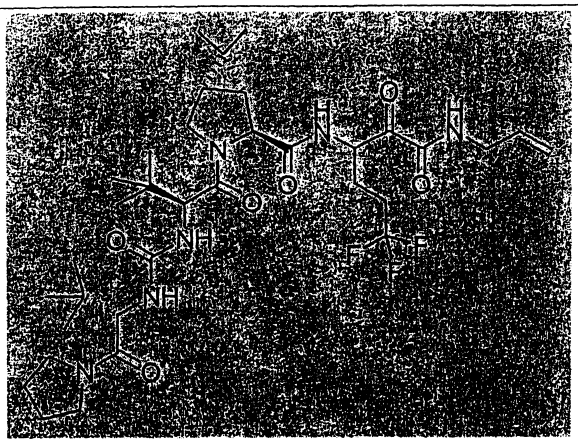
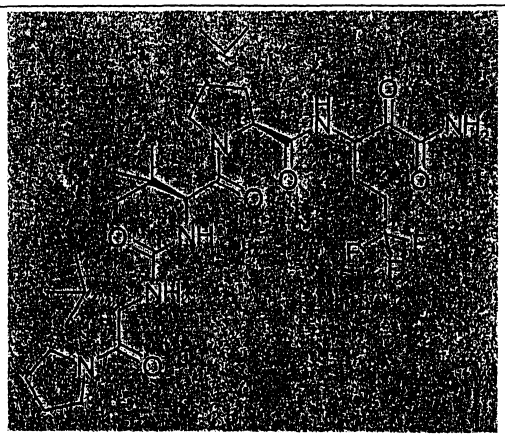
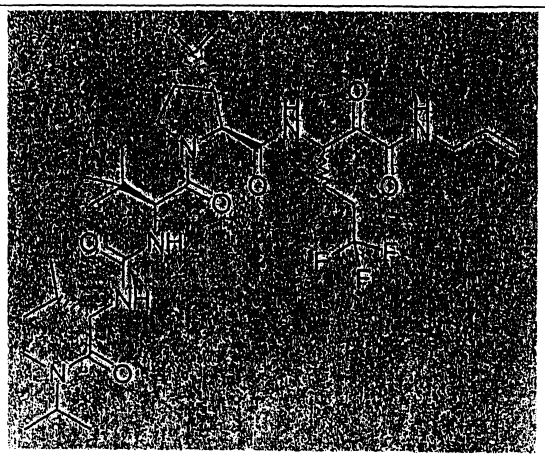
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4851		617	A
4852		633	A
4853		603	A

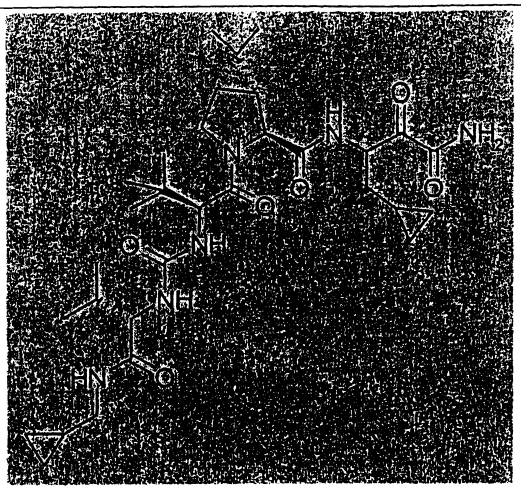
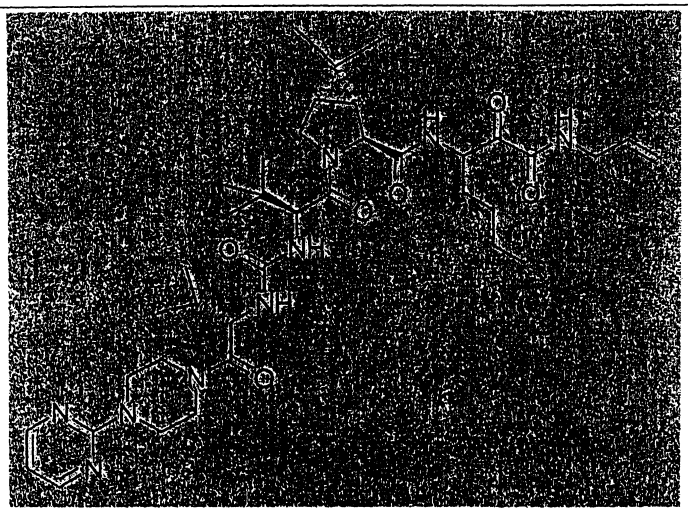
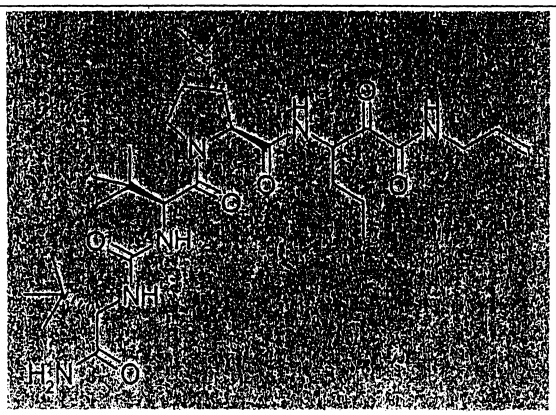
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4854		631	A
4855		765	A
4856		619	A

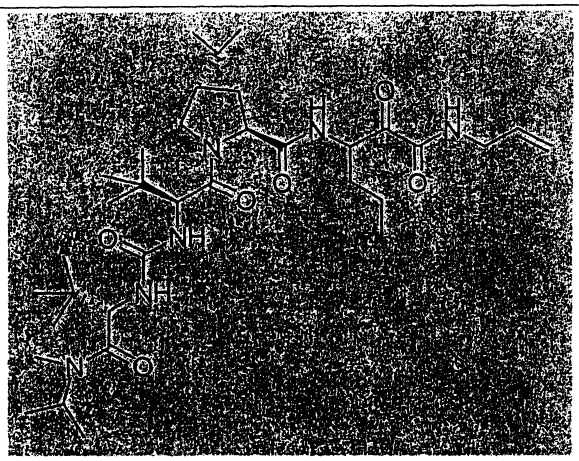
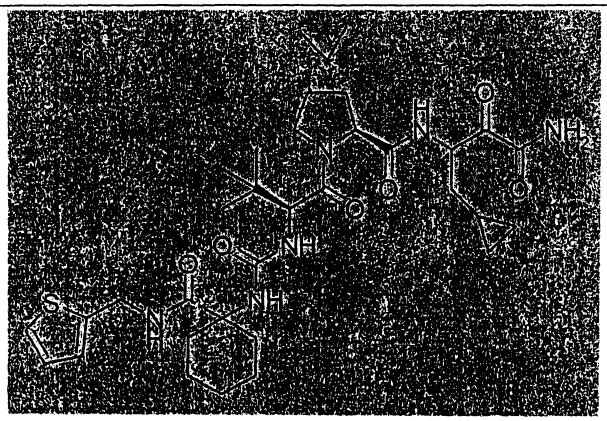
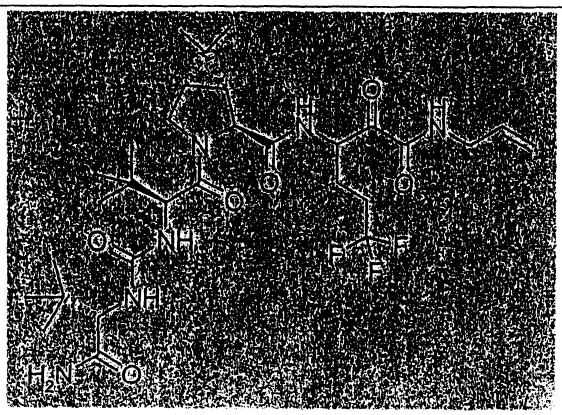
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4857		591	A
4858		605	A
4859		617	A

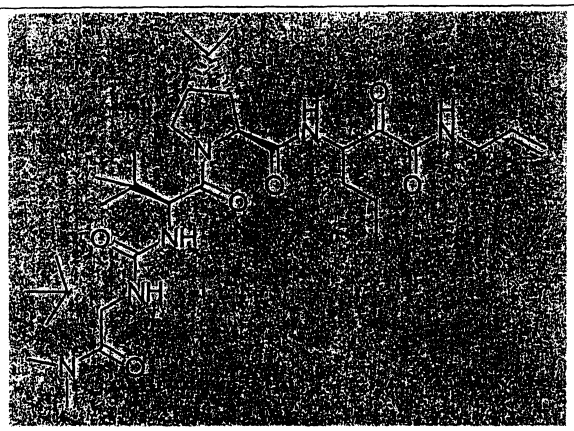
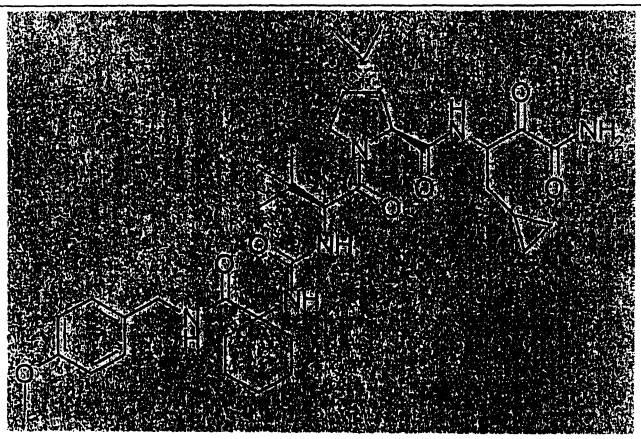
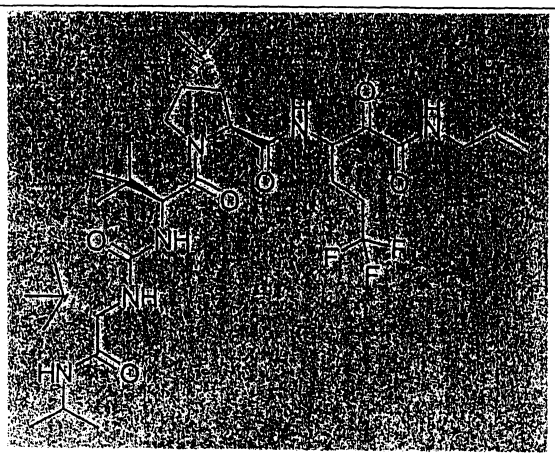
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4860		665	A
4861		603	A
4862		734	A

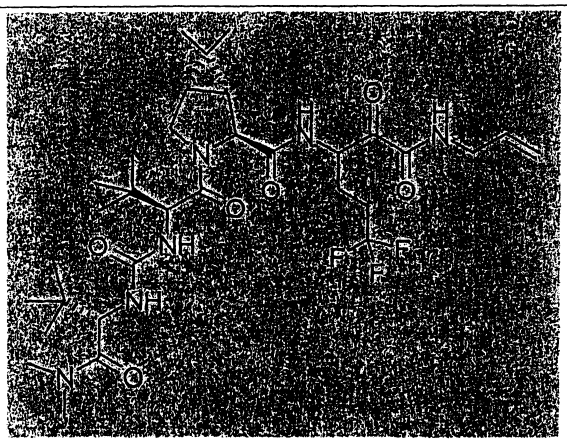
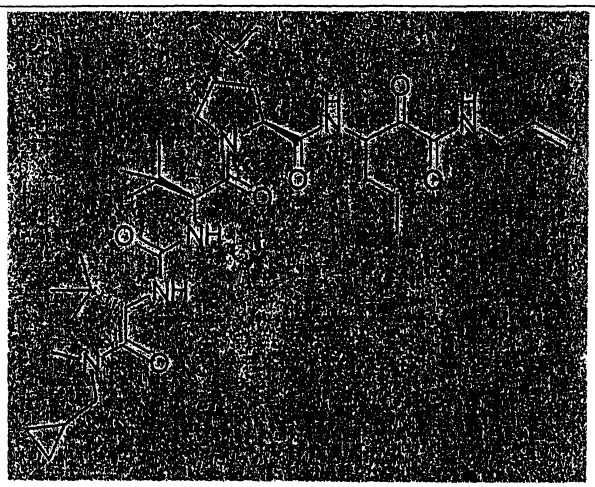
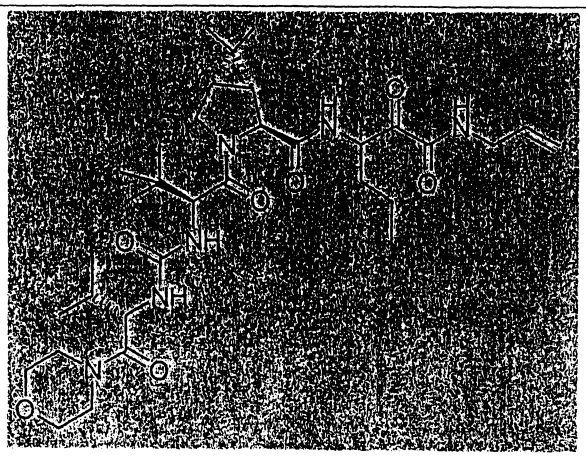
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4863		653	A
4864		647	A
4865		671	A

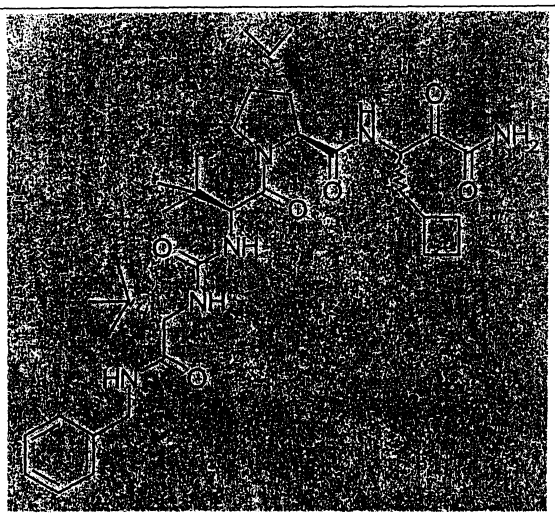
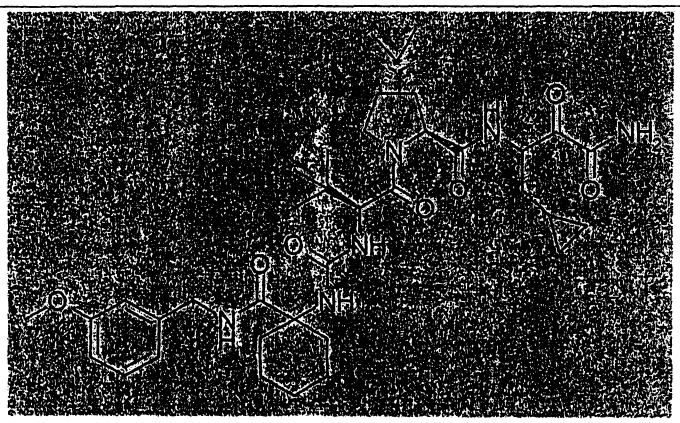
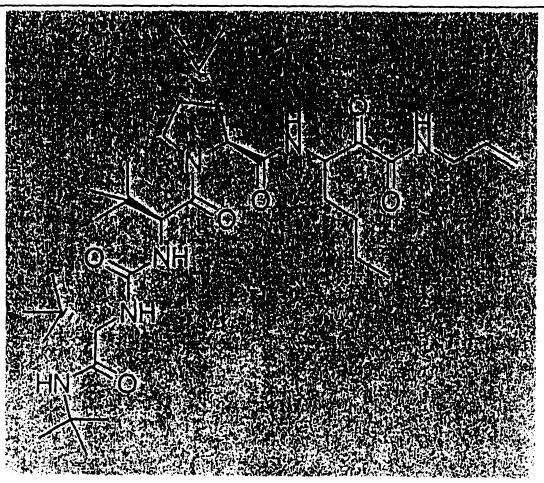
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4866		699	A
4867		659	A
4868		687	A

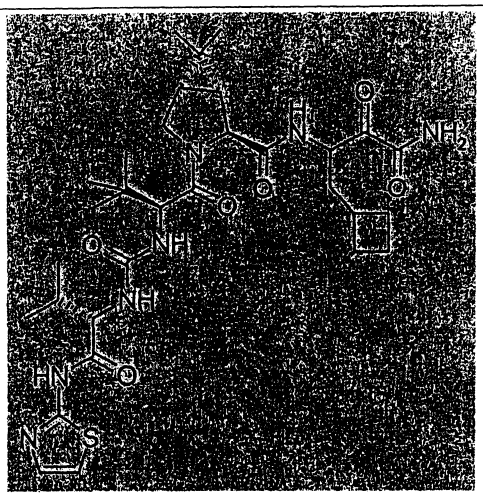
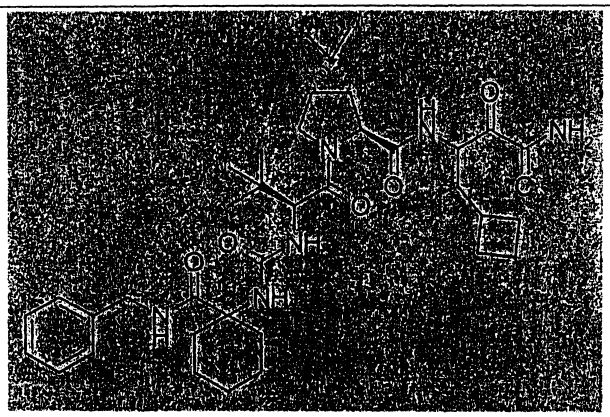
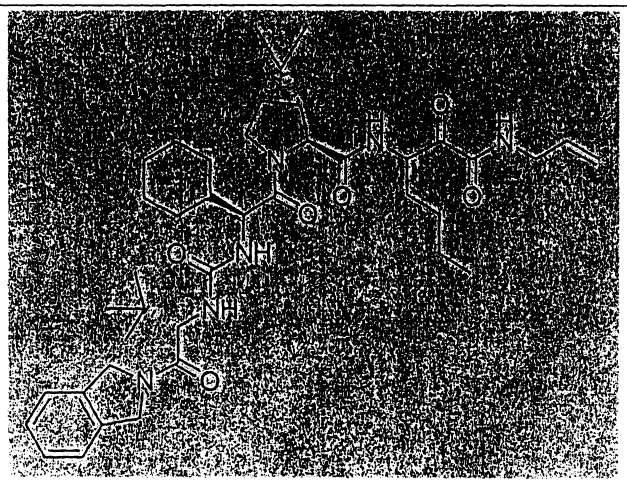
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4869		603	A
4871		738	A
4872		591	A

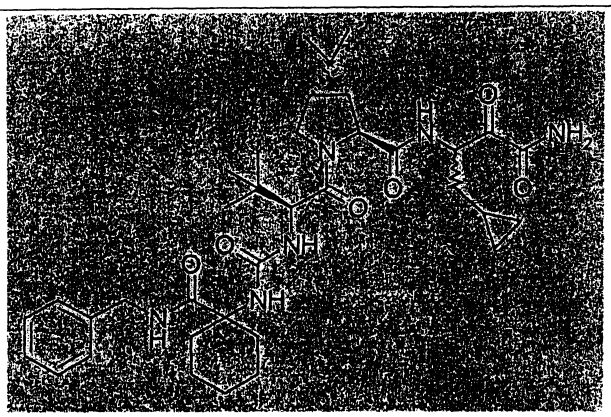
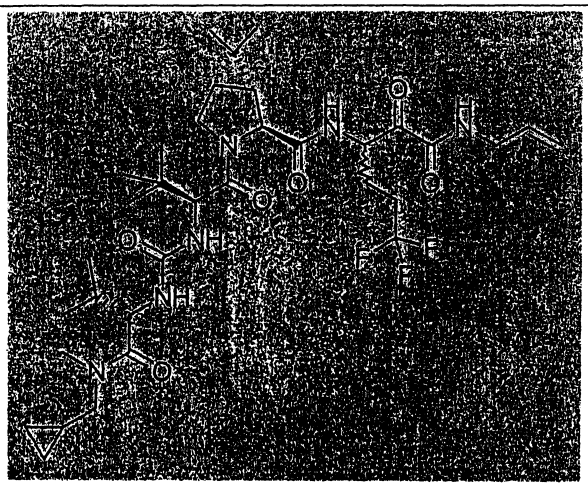
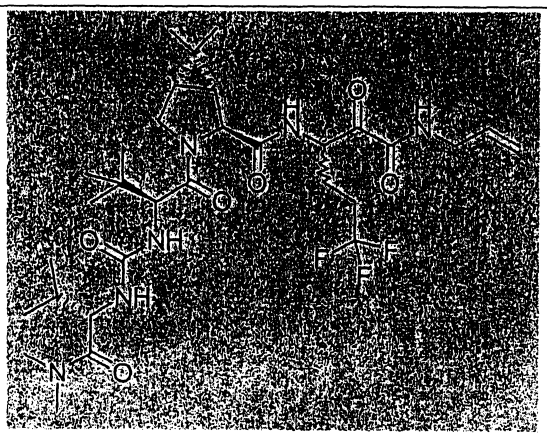
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4873		647	A
4874		671	A
4875		645	A

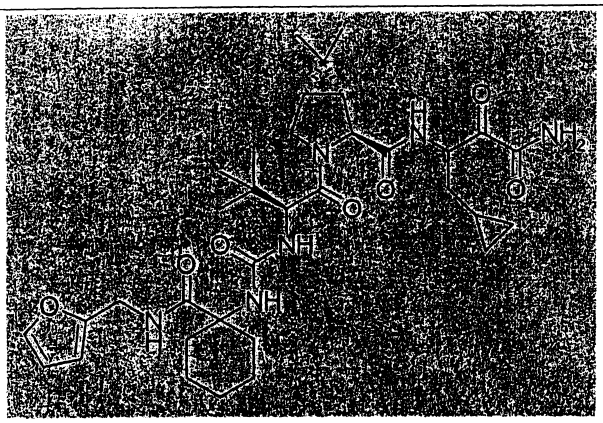
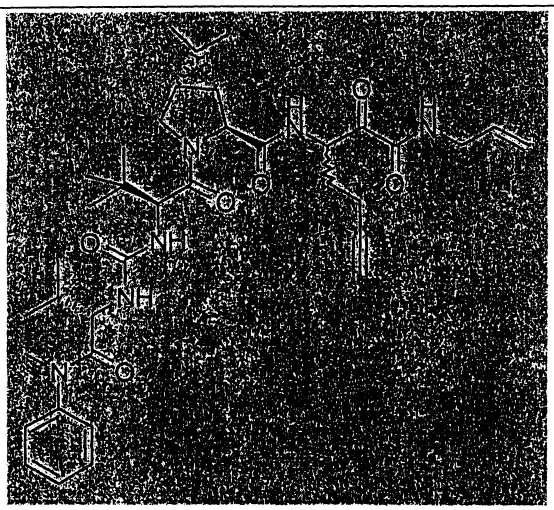
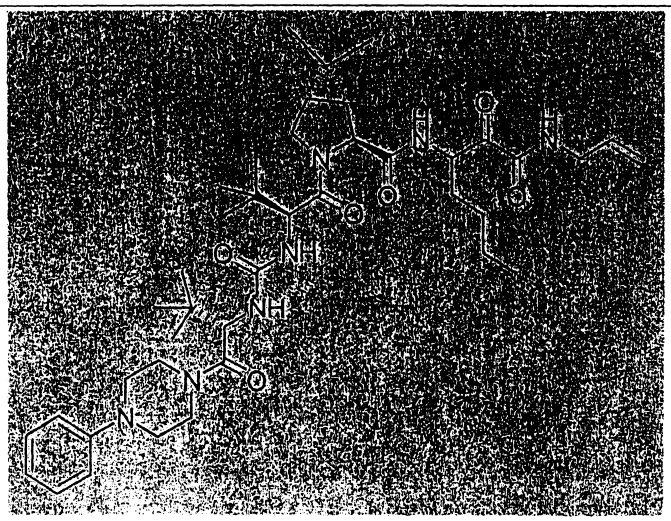
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4876		619	A
4877		695	A
4878		687	A

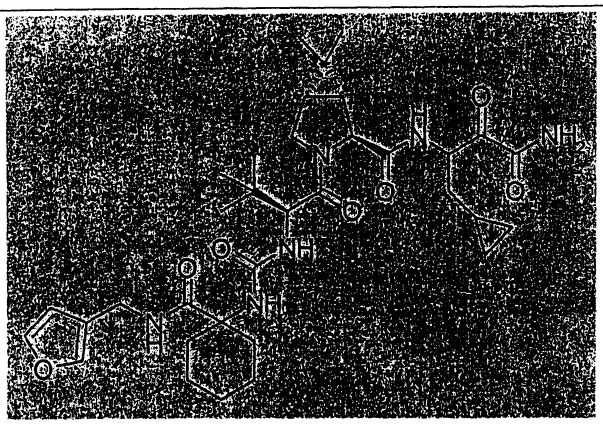
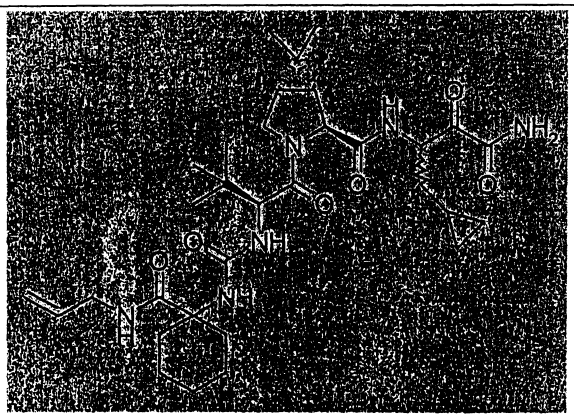
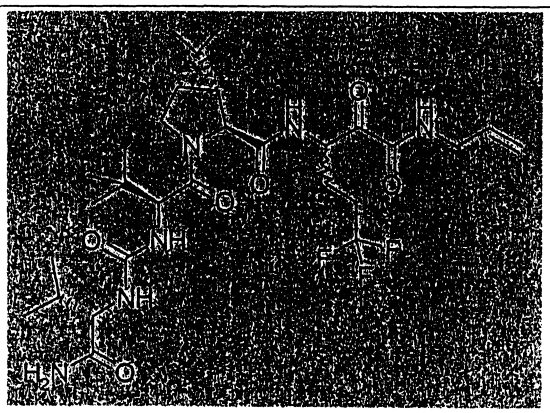
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4879		673	A
4880		659	A
4881		647	A

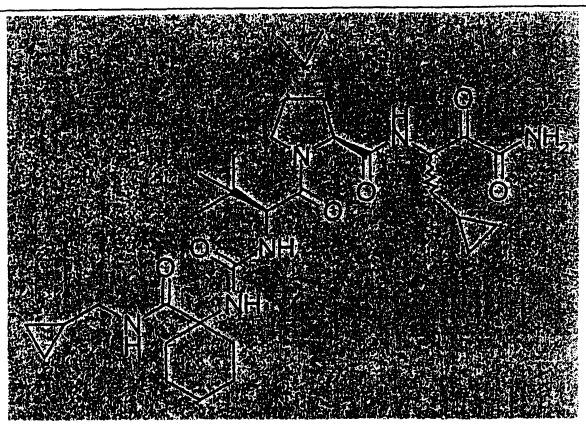
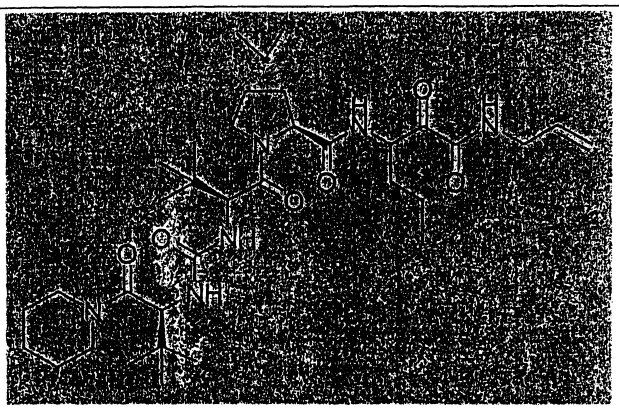
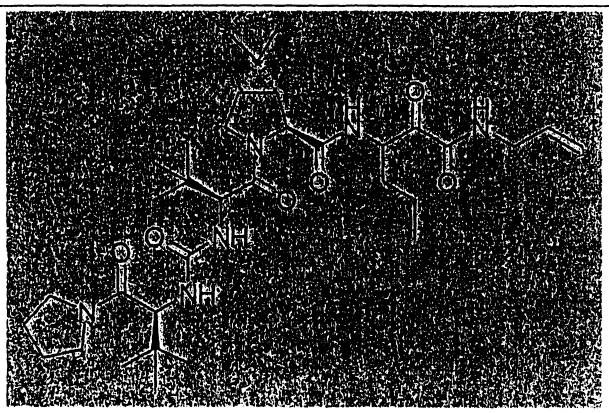
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4882		667	A
4883		695	A
4884		661	A

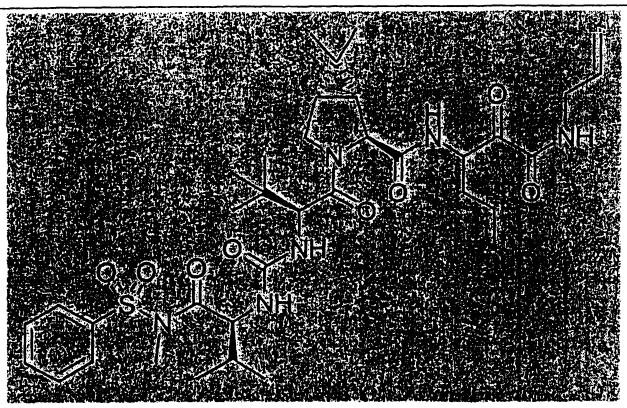
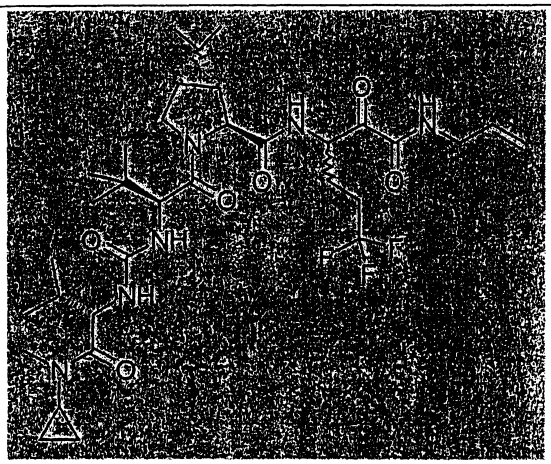
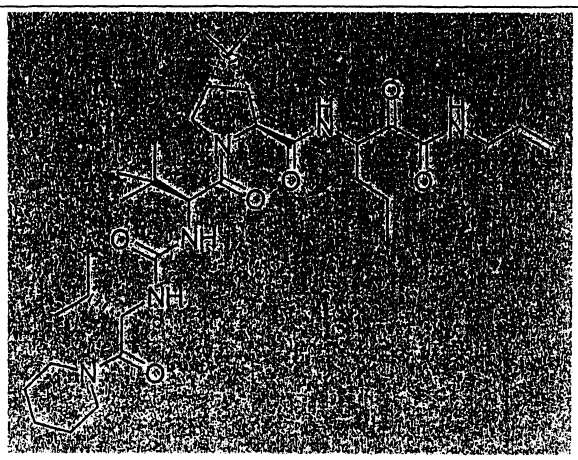
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4885		646	A
4886		679	A
4887		733	A

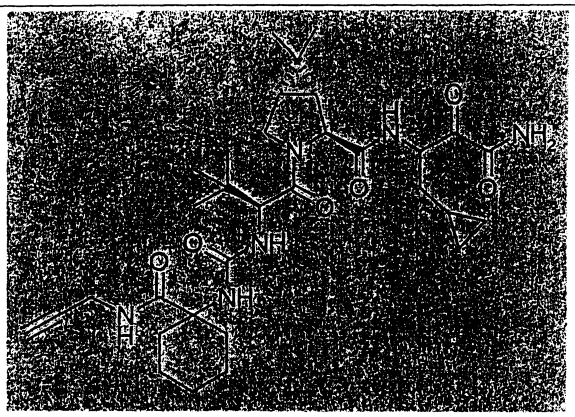
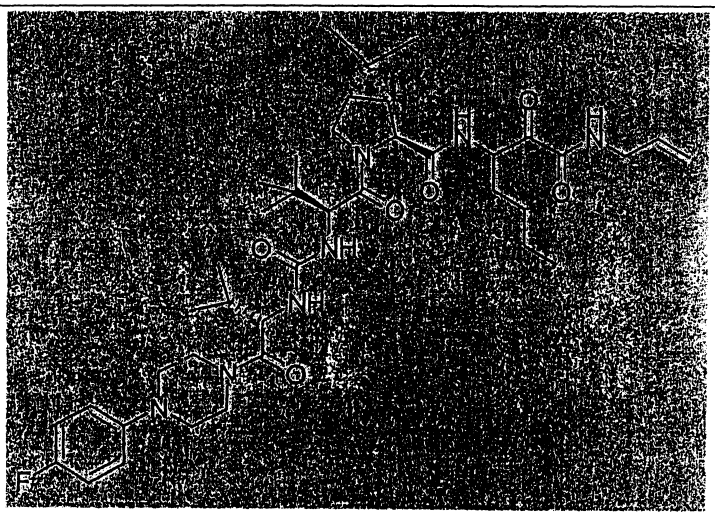
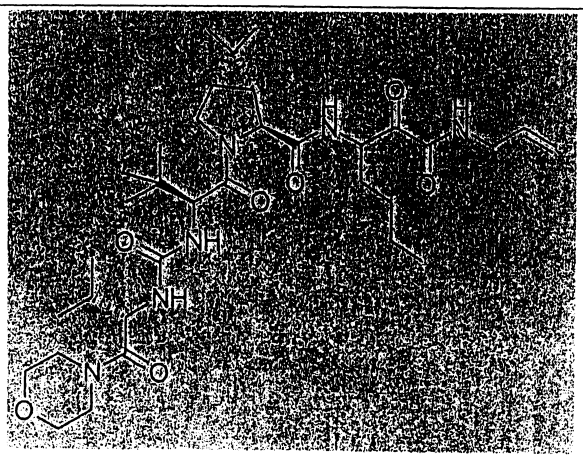
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4888		665	A
4889		699	A
4890		659	A

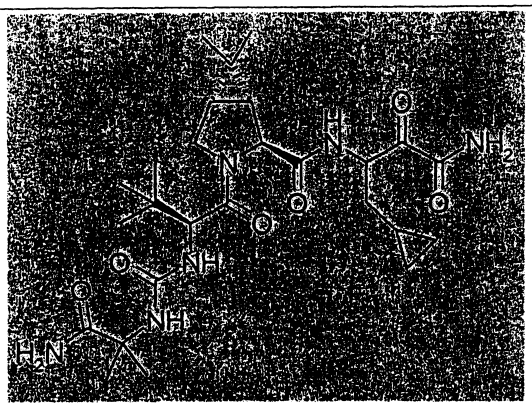
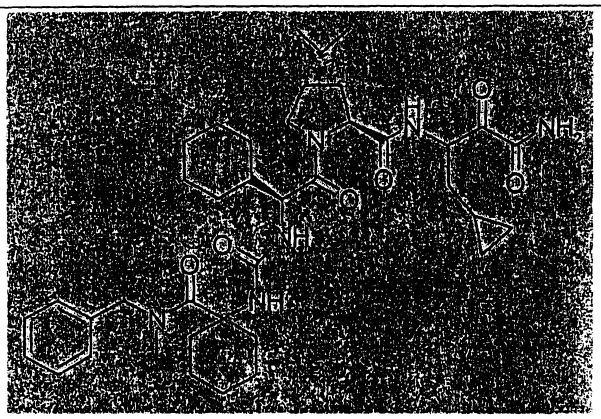
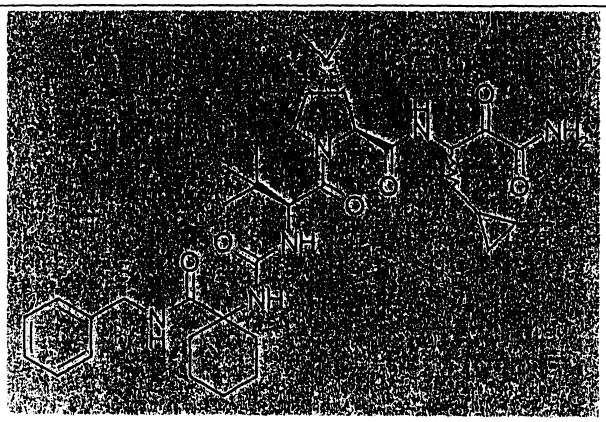
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4891		655	A
4892		677	A
4893		750	A

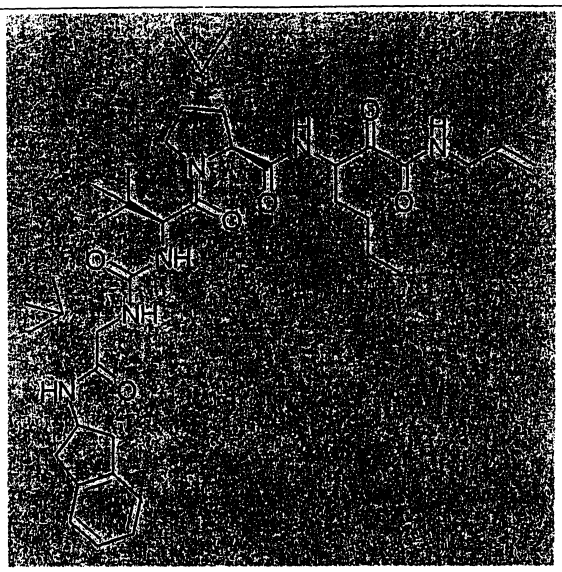
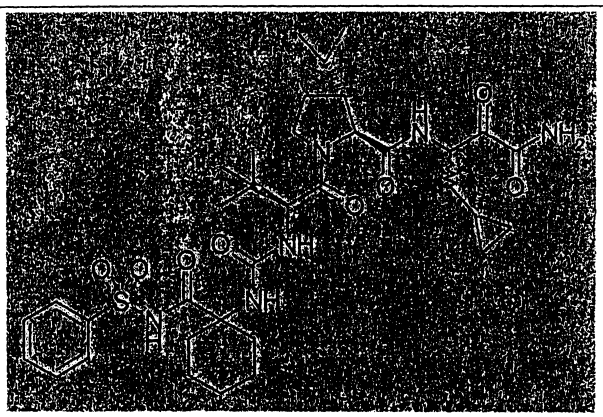
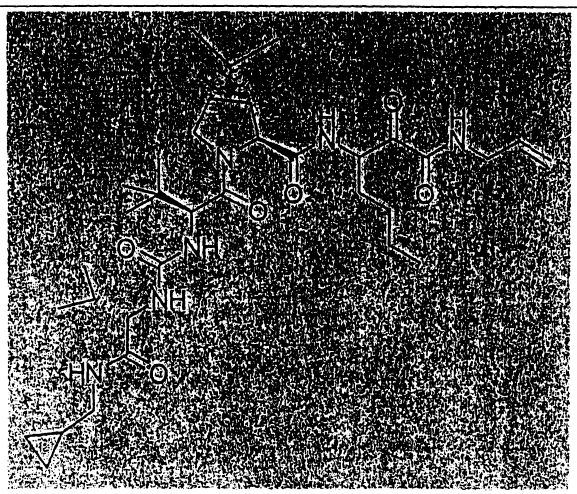
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4894		655	A
4895		615	A
4896		631	A

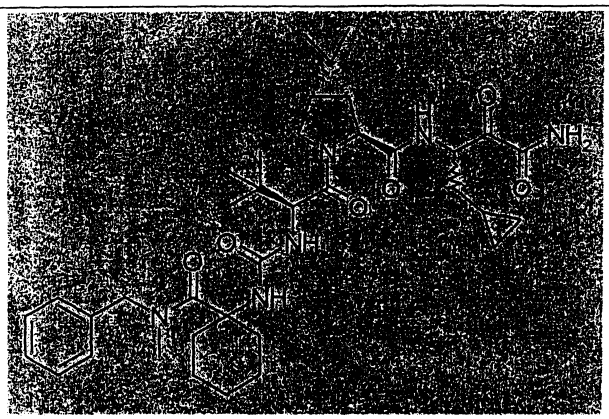
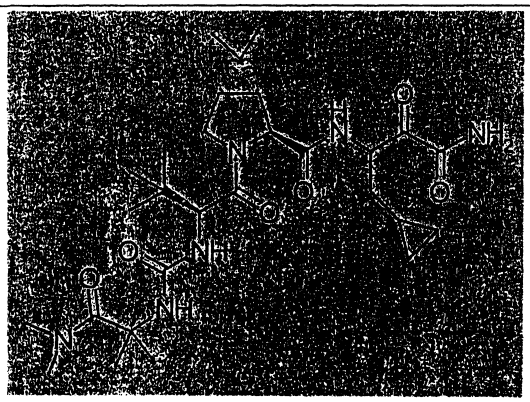
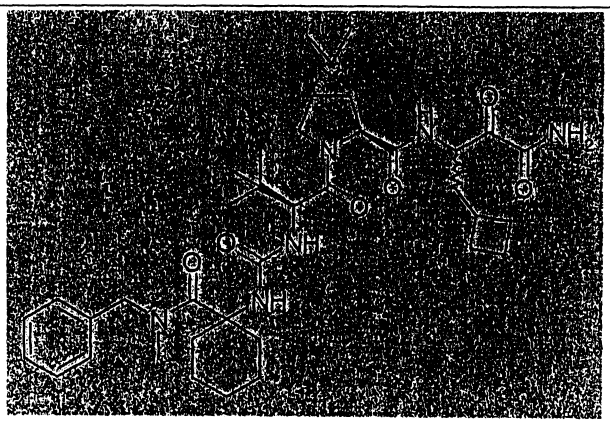
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4897		629	A
4898		659	A
4899		645	A

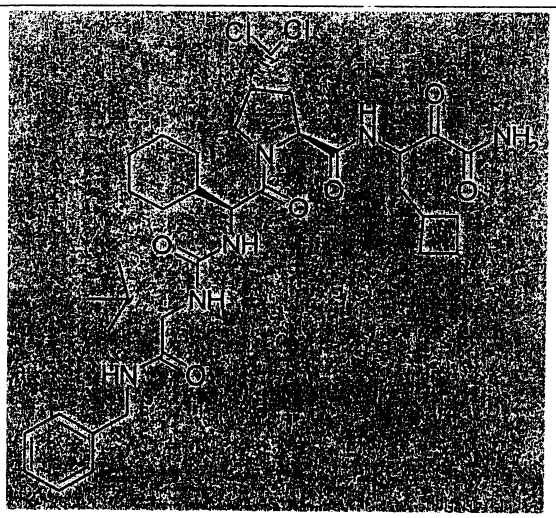
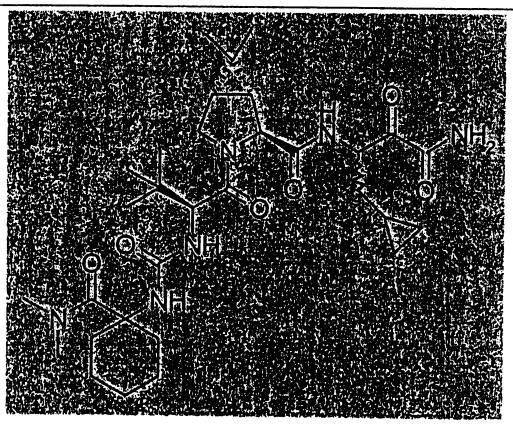
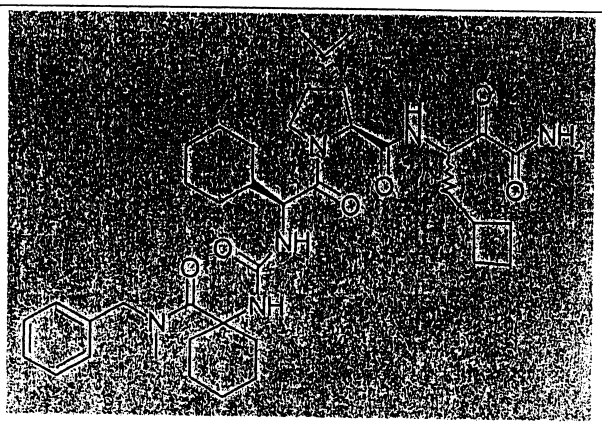
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4900		731	A
4901		685	A
4902		645	A

化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4903		613	A
4904		754	B
4905		661	B

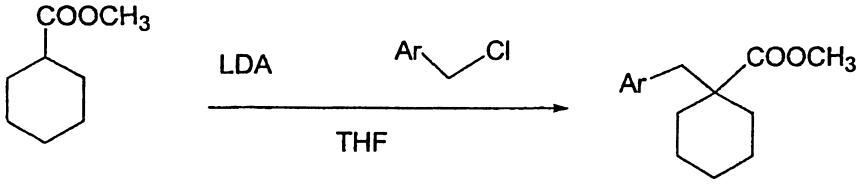
化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4906		535	B
4907		705	B
4908		679	B

化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4909		721	B
4910		715	B
4911		645	B

化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4912		679	B
4913		563	B
4914		693	C

化合物 #	表 5：醯胺類	MW	Ki* 範圍
4915		734	C
4916		603	C
4917		719	C

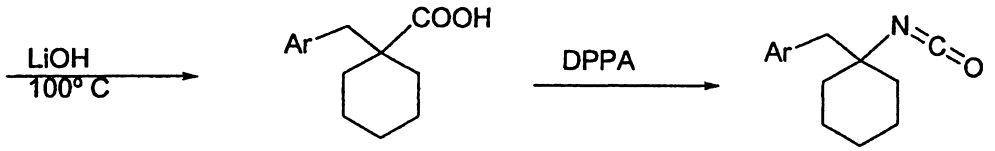
實例 XIX：表 6.1, 6.2 及 6.3 一般中間物之製備



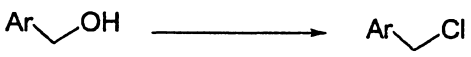
17018

-70° C 至室溫

Ar = 2-呋喃基, 3-呋喃, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 5-(二甲胺基甲基)-2-呋喃基



部份 I：表 6.1 中間物之製備



(雜環基)甲基氯化物：

氯化 5-(二甲胺基甲基)呋喃甲烷係按報告 (II Farmaco, *Ed. Sci.*, **1982**, *37*, 398)，製自市購可得之 5-(二甲胺基甲基)呋喃甲醇 (Aldrich：化學公司, Milwaukee, Wisconsin, USA)。

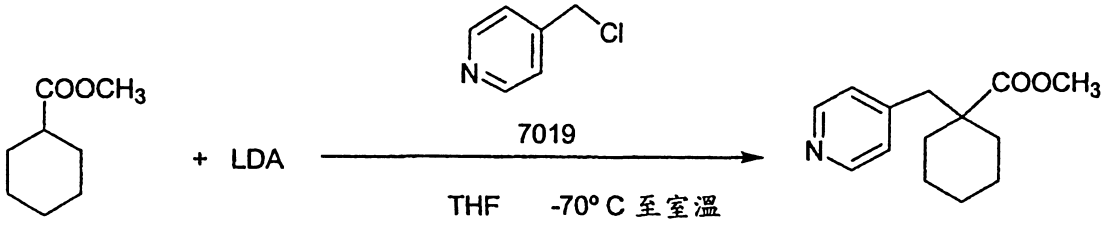
氯化 2-, 3- 及 4-甲基吡啶係製自市購可得之鹽酸鹽 (Aldrich 化學公司, Milwaukee, Wisconsin, USA)，全部係在即將使用之前，經由以冷 2.5 N NaOH 與醚使彼等進行分配，以 $MgSO_4$ 使醚萃液脫水乾燥，並使溶液在 15℃ 水浴中濃縮。

2-氯基甲基呋喃係按報告 (*JACS*, (1928), 50, 1955)，製自 Et_2O 中之 $SOCl_2$。3-氯基甲基呋喃係以類似方式製成，惟將醇與吡啶之溶液添加至 $SOCl_2$ 溶液中，以預防磺酸二酯過量形成。在兩種情況中，均必須蒸餾，以達成最初氯基磺酸鹽單離物之重排。將兩種經蒸餾之鹵化物與少量固體 K_2CO_3

於-20℃下，立即儲存在醚(~1M)中。此等溶液至少安定24小時。

2-與3-氯基甲基噻吩係使用關於2-與3-氯基甲基呋喃之相同程序製成，惟不需要蒸餾，因為氯基磺酸鹽會在反應條件下自發性地轉變。使已脫水乾燥之萃取溶液經過矽膠墊迅速抽吸過濾，以達成充分純化。將濾液冰冷儲存，並在即將使用之前小心地濃縮。

[2-(4-吡啶基甲基)環己烷]羧酸甲酯



17018　　17020

使20毫升2M LDA/THF-庚烷(Acros化學公司)在50毫升THF中之溶液冷卻至-70℃，並於<-60℃下，逐滴添加6克環己烷羧酸甲酯**17018**。於-70℃下，再攪拌0.5小時後，在<-60℃下逐滴添加40毫升醚中之5.1克氯化4-甲基吡啶。然後，使溫度慢慢上升至室溫，歷經2小時，並再攪拌2小時。使反應物在200毫升20% KH_2PO_4水溶液與5毫升12 N HCl之冷混合物中淬滅，以EtOAc萃取混合物，將萃液以鹽水洗滌，接著以$MgSO_4$脫水乾燥。過濾混合物，蒸發濾液，使殘留物自二甲苯蒸發兩次，且使最後殘留物於矽膠上層析(1：4 Et_2O-CH_2Cl_2)，獲得3.0克琥珀色油**17020**(30%)：H^1-NMR ($CDCl_3$) δ 8.46 (d, 2H, △v=6.0), 6.98 (d, 2H, △v=6.0), 3.62 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H).

[2-(雜芳基甲基)環己烷]羧酸甲酯

將前一實例之程序應用至芳基甲基氯化物，而得其相應之經取代環己烷羧酸酯，如下表**6.1**中所摘述。

表 6.1

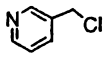
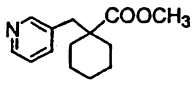
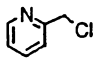
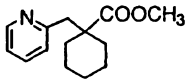
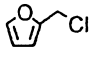
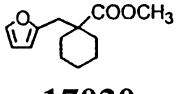
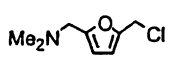
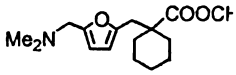
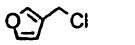
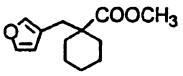
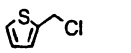
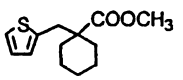
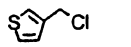
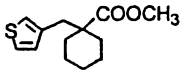
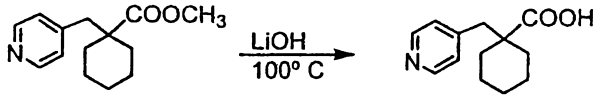
起始鹵化物	層析系統	產率	產物	產物 H^1-NMR ($CDCl_3$) δ (△v, 以 Hz 表示)
 **17021**	1：3 Et_2O-CH_2Cl_2 至 1：1 丙酮-CH_2Cl_2	31	 **17028**	8.45 (d 之 d, 1H, $\triangle v_1$=4.8, $\triangle v_2$=1.8), 7.35 (t 之 d, 1H, $\triangle v_1$=7.8, $\triangle v_2$=1.8), 7.18 (d 之 d, 1H, $\triangle v_1$=7.8, $\triangle v_2$=4.8), 3.62 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)
 **17022**	1：3 Et_2O-CH_2Cl_2 至 1：1 丙酮-CH_2Cl_2	58	 **17029**	8.50 (br d, 1H, △v=4.5), 7.55 (t+, 1H, $\triangle v_1$=7.6, $\triangle v_2$=1.8), 7.10 (d+ 之 d, $\triangle v_1$=7.6, $\triangle v_2$=4.5, $\triangle v_3$=nd), 7.01 (d, △v=7.6), 3.64 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)
 **17023**	迅速矽膠墊過濾，在 1：1 己烷-甲苯中	52	 **17030**	7.28 (br d, 1H, △v=1.8), 6.26 (d 之 d, 1H, $\triangle v_1$=3.0, $\triangle v_2$=1.8), 5.97 (d, 1H, △v=3.0), 3.66 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)

表 6.1				
起始鹵化物	層析系統	產率	產物	產物 H^1-NMR ($CDCl_3$) δ (△v, 以 Hz 表示)
 **17024**	短管柱，EtOAc 至丙酮無：在以 NaCl 使水溶液飽和後，於 pH 5.0 下萃取	30	 **17031**	6.05 (d, 1H, △v= 3.0), 5.89 (d, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)
 **17025**	迅速矽膠墊過濾，在 1：1 己烷-甲苯中	81	 **17032**	7.34 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)
 **17026**	4: 96 Et_2O- 己烷	75	 **17033**	7.11 (d+, 1H, △v= 5.1), 6.91 (d 之 d, 1H, $△v_1$ =5.1, $△v_2$ =3.6), 6.72 (d 之 d, 1H, $△v_1$ = 3.6, $△v_2$ =0.9), 3.67 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)
 **17027**	3: 97 Et_2O- 己烷	53	 **17034**	7.20 (d 之 d, 1H, $△v_1$ =5.0, $△v_2$ = 3.0), 6.89 (br s, 1H), 6.80 (d 之 d, 1H, $△v_1$ =5.0, △ v_2 =1.5), 3.63 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)

部份 II：表 6.2 中間物之製備：

製備實例 17035：式 17035 中間物之製備

[2-(4-吡啶基甲基)環己烷]羧酸



17020 17035

將3.4克前述實例酯**17020**在20毫升二氧陸圜中之溶液，以30毫升1N LiOH水溶液處理，並將混合物於100℃下攪拌6小時。使混合物在冰水中淬滅，以醚萃取，並以3 N HCl使冷水溶液慢慢酸化至pH 4。將沉澱物過濾，以水洗滌，並乾燥，留下2.8克(58%)產物酸**17035**：H^1-NMR (DMSO-d_6) δ 8.42 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.9-1.1 (mm, 10H)。使一部份自EtOH結晶：熔點：240-242℃；元素分析確認：CHN.將相同程序應用至表**6.2**中間物**17036**與**17037**之製備。

[1-(雜芳基甲基)環己烷]羧酸類

將前一實例之程序應用至得自表**6.2**之酯類(**17038, 17039, 17040, 17041, 17042**)，惟在兩種吡啶基產物**17036**與**17037**之情況中，以NaCl飽和後，將酸化含水萃取物(pH 3.5-4.0)以EtOAc萃取。蒸發萃液，留下產物酸。使部份結晶，以進行分析，如下表**6.2**中所摘述。

表 6.2

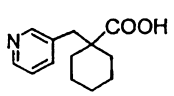
起始酯	產物	產率%	產物 H^1-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)；△v, 以Hz表示	結晶化作用溶劑	熔點(℃)	元素分析
17028	 **17036**	31	8.42 (br s, 2H), 7.57 (d+, 1H, $\triangle v_1$=7.5, $\triangle v_2$=1.8), 7.27 (d之d, 1H, $\triangle v_1$=7.5, $\triangle v_2$=2.7), 2.83 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)	CH_3CCl_3-環己烷	155-7	CHN

表 6.2

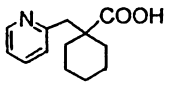
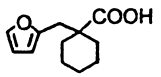
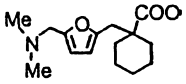
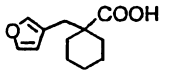
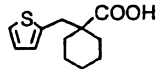
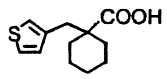
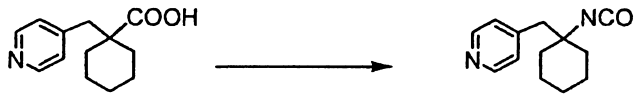
起始酯	產物	產率 %	產物 H^1-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)；△v, 以 Hz 表示	結晶化作用溶劑	熔點 (℃)	元素分析
17029	 **17037**	58	8.62 (d, 1H, △v=5.1), 7.70 (t+, 1H, $\triangle v_1$ = 7.5, $\triangle v_2$ =1.8), 7.22 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.6-1.3 (mm, 8H)	EtOH-$(i\text{-}Pr)_2O$	137-8	CHN
17030	 **17038**	52	7.29 (br s, 1H), 6.27 (d 之 d, 1H, $\triangle v_1$ =3.0, $\triangle v_2$ =1.8), 6.05 (d, 1H, △v=3.0), 2.90 (s, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)	na	油	CH
17031	 **17039**	30	6.47 (d, 1H, △v=3.0), 6.08 (d, 1H, △v=3.0), 4.14 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.1 (mm, 8H)	CH_3CCl_3 - 環己烷	133-5	na
17032	 **17040**	81	7.34 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 6.22 (br s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)	na	油	CH
17033	 **17041**	75	7.14 (d 之 d, 1H, $\triangle v_1$ =5.2, $\triangle v_2$ = 1.0), 6.93 (d 之 d, 1H, $\triangle v_1$ =5.2, $\triangle v_2$ = 3.6), 6.80 (d+, 1H, $\triangle v_1$ =3.6, $\triangle v_2$ = nod[2]), 3.08[3] (2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)	環己烷 - 己烷/-10 ℃	64-7[1]	CH

表 6.2						
起始酯	產物	產率 %	產物 H^1-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)；△v, 以 Hz 表示	結晶化作用溶劑	熔點 (℃)	元素分析
17034	 **17042**	53	7.22 (d 之 d, 1H, $\triangle v_1$ = 5.0, $\triangle v_2$ =2.5), 6.96 (d+, 1H, $\triangle v_1$ =2.5, $\triangle v_2$ =nod), 6.89 (d 之 d, 1H, $\triangle v_1$ =5.0, $\triangle v_2$ =1.2), 2.89 (2H)	環己烷	72-74	CH
註 1：文獻值 = 71-73℃ (*J. Chem. Res. Miniprint*, **1981** , *4*, 1043-1056).						
註 2：nd = 未測得；不充分解析						
註 3：文獻值 = δ 3.08 (v.s.).						

部份 III：表 6.3 中間物之製備：

製備實例 17043：式 17043 中間物之製備

異氰酸 1-(4-吡啶基甲基)環己酯



17035 **17043**

將 0.5 克上述羧酸 **17035**、0.5 毫升疊氮化二苯基磷醯及 25 毫升甲苯之混合物，於 110℃ 下加熱 0.75 小時。將已冷卻之混合物放置在矽膠管柱上，並以 EtOAc-己烷 (2：3) 迅速溶離，而得 0.39 克標題化合物，為油狀物，製備後立即使用。將產物 **17043** 在 1 M CH_2Cl_2 溶液中儲存短暫期間。H^1-NMR ($CDCl_3$) δ 8.3 (br s, 2H), 7.17 (d, J=5.4, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.8-1.1 (m, 10H).

一般實例表 6.3

異氰酸 1-(雜芳基甲基)環己酯

將前一實例 **17043** 之程序應用至表 **6.2** 之酸，獲得**表 6.3** 中

所示之異氰酸酯 **17048, 17049, 17050, 17051, 17052, 17053 及 17054**。

表 6.3

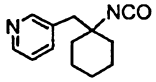
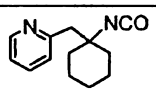
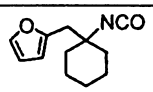
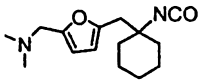
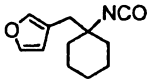
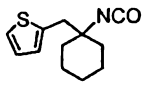
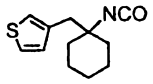
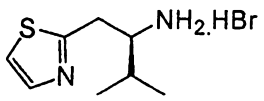
起始酸	異氰酸酯產物	產率%	層析溶劑
17036	 **17048**	75	EtOAc- 己烷 (2：3)
17037	 **17049**	82	EtOAc- 己烷 (2：3)
17038	 **17050**	68	Et_2O- 己烷 (1：9)
17039	 **17051**	29	未經層析
17040	 **17052**	21	Et_2O- 己烷 (1：9)
17041	 **17053**	78	Et_2O- 己烷 (1：9)
17042	 **17054**	74	Et_2O- 己烷 (1：9)

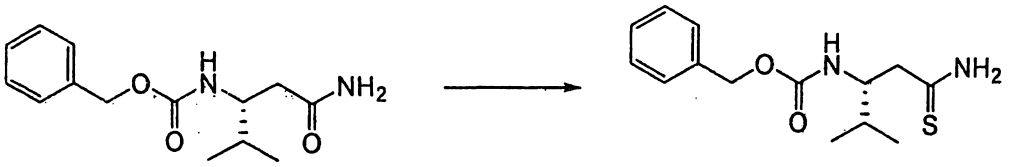
表 6 之 HCV 抑制劑 **4921, 4922, 4923, 4927,4933, 4938, 4939, 4940, 4941, 4944,4946, 4947, 4955, 4962, 4965, 4966**，係使用**表 6.3** 中所示之異氰酸酯 **17043, 17048, 17049, 17050, 17051, 17052, 17053 及 17054**，根據先前所述之一般程序製成。

實例 XX： 一般中間物 **4948.01** 之製備，其係根據前述一般程序，用於製備**表 6** 之 HCV 抑制劑 **4948, 4949, 4972, 4973**。



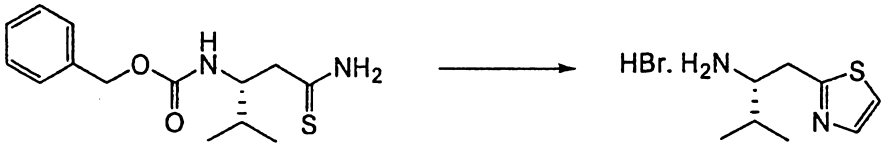
4948.01

步驟 1



4948.02　　4948.03

步驟 1：使化合物 **4948.02** (2.5 克，10 毫莫耳) 溶於二氧陸圜 (30 毫升) 中。添加 Lawesson 氏試劑 (2.23 克，5.5 毫莫耳，STENCH)，並將反應混合物於 60℃ 及氮大氣下加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，歷經 3.5 小時期間，同時攪拌。然後濃縮反應混合物。將飽和碳酸氫鈉溶液 (50 毫升) 添加至殘留物中，並以氯仿萃取 (2x)。使合併之氯仿層濃縮，獲得 2.8 克 **4948.03**，使用之而無需任何純化。

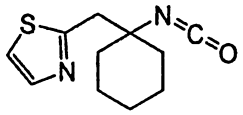


4948.03　　4948.01

步驟 2：溴基乙醛之製備：將溴基乙醛二乙基縮醛 (2 毫升) 添加至濃 HCl (2.4 毫升) 中，並於 60℃ 下加熱 30 分鐘。然後，使此混合物冷卻至 10℃。添加 DMF (30 毫升)，接著是粉末狀分子篩 (一刮勺)。傾析溶液，並按下述立即使用。將按上述製成之溴基乙醛在 DMF 中之溶液，添加至 **4948.03** (1.4 克，得自步驟 1) 中，並於 60℃ 下加熱 5 小時。此時，使反應混合物冷卻至室溫，以醋酸乙酯 (50 毫升) 稀釋，並以飽和碳酸

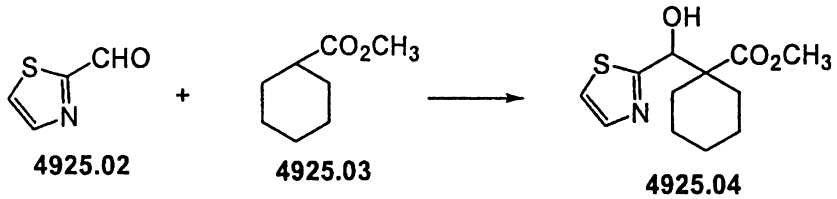
氫鈉(100毫升)洗滌。分離有機層，並以醋酸乙酯(50毫升)進一步萃取水層。將合併之有機層以水(100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化，使用12/88 EtOAc/己烷，提供964毫克中間物，使其溶於醋酸中之33%溴化氫(10毫升)內。將此混合物於室溫下攪拌1小時。添加乙醚(100毫升)，造成白色沉澱物。過濾，接著以乙醚洗滌(2x)，提供**4948.01**，為白色固體，定量產率。

實例XXI：一般中間物**4925.01**之製備，其係根據前述一般程序，用於製備**表6**之HCV抑制劑**4925, 4926, 4928, 4929, 4952, 4959, 4968**



4925.01

步驟1

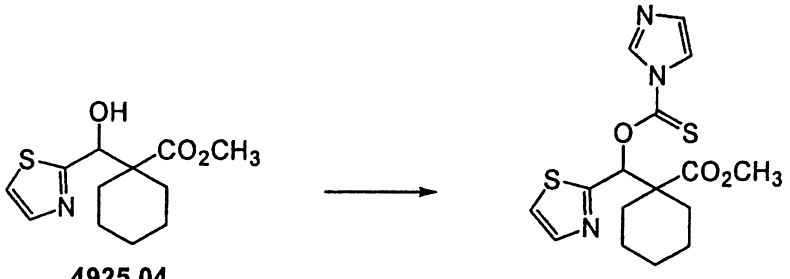


4925.02 **4925.03** **4925.04**

於環己烷羧酸甲酯**4925.03**(2.54毫升，17.68毫莫耳)在THF(100毫升)中之溶液內，在-78℃及氮大氣下，添加LDA(2.0M，在己烷/THF/乙苯中，17.68毫升，35.36毫莫耳)。使反應混合物保持在該溫度下30分鐘。然後，逐滴添加醛**4925.02**(2.0克，17.68毫莫耳)在THF(10毫升)中之溶液。使溫度慢慢升溫至10℃，歷經1.5小時。TLC顯示起始物質完全消耗。以

飽和氯化銨溶液/鹽水(200毫升)使反應淬滅，並以乙醚萃取(2x)。使合併之醚層脫水乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化，使用23/77 EtOAc/己烷，提供2.72克所需要之物質**4925.04**。

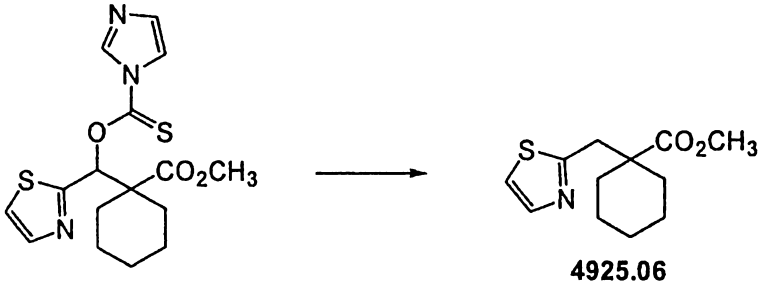
步驟2



4925.04 **4925.05**

於**4925.04**(1.02克，4.0毫莫耳)在THF(30毫升)中之溶液內，添加硫代羰基二咪唑(1.78克，10.0毫莫耳)。使混合物於氮大氣下回流5小時。使反應混合物冷卻至室溫，以乙醚稀釋，以飽和氯化銨溶液洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化，使用20/80至30/70 EtOAc/二氯甲烷，提供1.3克所需要之物質**4925.05**。

步驟3

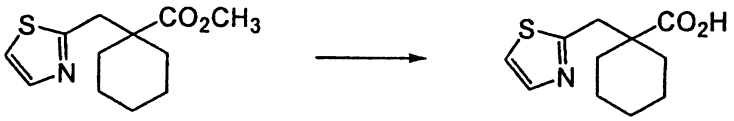


4925.05 **4925.06**

使化合物**4925.05**(1.27克，3.48毫莫耳)溶於甲苯(40毫升)中。於其中，在氮大氣下，添加AIBN(2,2'-偶氮雙異丁腈，57毫克，0.348毫莫耳)與TBTH(氫化三-正-丁基錫，1.87毫升，

6.96 毫莫耳)。使混合物回流過夜(16 小時)。此時，使反應混合物冷卻至室溫，並以 1N HCl 水溶液(100 毫升)使反應淬滅。然後，將其以乙醚(100 毫升)萃取。將有機層以 1N HCl (100 毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化，使用 8/92 EtOAc/ 二氯甲烷，提供 400 毫克所需要之物質 **4925.05**。

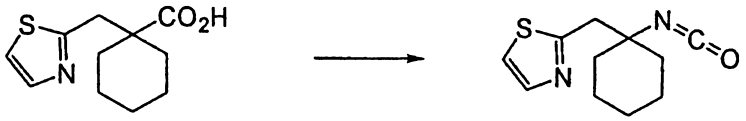
步驟 4



4925.05 **4925.06**

於化合物 **4925.05** (478 毫克，2.0 毫莫耳)在二氧陸圜(5 毫升)與水(5 毫升)中之混合物內，添加固體氫氧化鉀(336 毫克，6 毫莫耳)。將反應混合物於 80℃ 下加熱 2 小時，並在 100℃ 下 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，濃縮，並以 1N HCl 水溶液使反應淬滅。將水層以二氯甲烷萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，而得 390 毫克所需要之物質 **4925.06** LC-MS：226 (M+H).

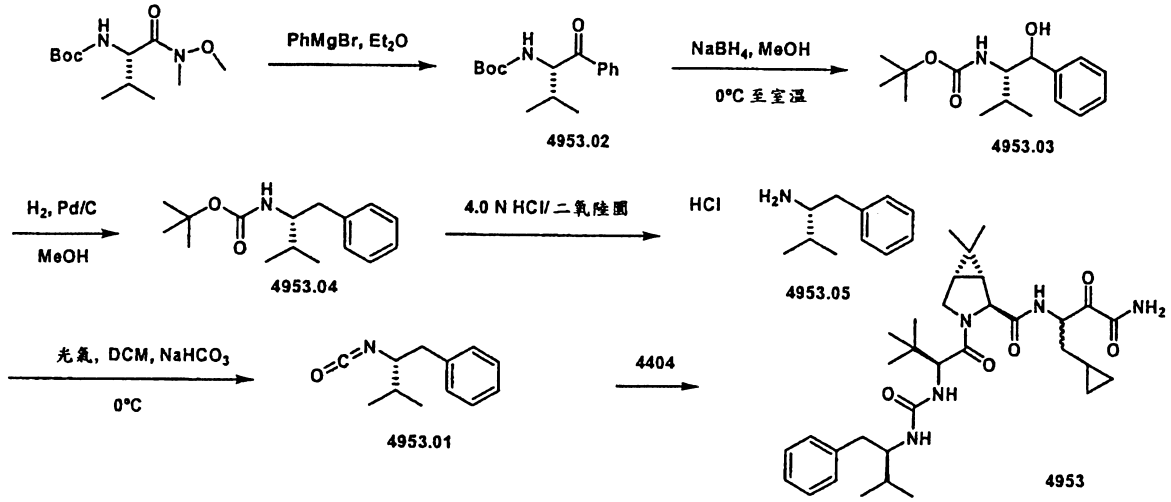
步驟 5



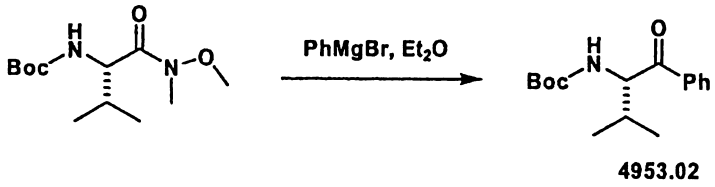
4925.06 **4925.01**

使酸 **4925.06** (390 毫克，1.73 毫莫耳)溶於甲苯(10 毫升)中。然後添加三乙胺(0.27 毫升，1.9 毫莫耳)與 DPPA (疊氮化二苯基磷醯，0.42 毫升，1.94 毫莫耳)。使反應混合物回流 5 小時，並冷卻至室溫。這造成異氰酸酯 **4925.01** 之形成，將其以甲苯中之 0.173 M 溶液進一步使用。

實例 XXII：異氰酸酯 **4953.01** 之製備，其係用於製備表 **6** 之 HCV 抑制劑 **4953**

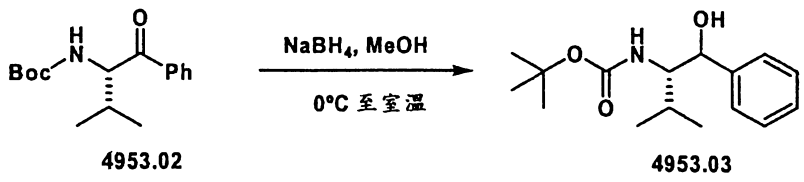


步驟 1



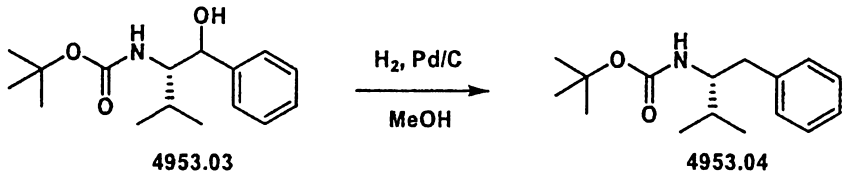
於 -78℃ 下，將 PhMgBr (2.5 當量，40 毫升) 添加至市購可得 Weinreb 醯胺 (Aldrich 化學公司, Milwaukee, Wisconsin, USA，12 克，46 毫莫耳) 之 Et_2O (200 毫升) 溶液中。2 小時後，藉由添加 HCl 1.0 N 使反應淬滅，以 EtOAc 稀釋，並以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉 HPFC Biotage 75+S 純化, Seg1： 2%B 至 2%B, 線性, 320 毫升 / Seg2： 2%B 至 8%B 線性, 3200 毫升 / Seg3： 保持 8% 5CV (1600 毫升)。獲得 3.76 克 **4953.02**。

步驟 2



於 **4953.02** (1.5 克，5.4 毫莫耳) 在 MeOH (100 毫升) 中之 0℃ 溶液內，添加 $NaBH_4$ (5 當量，27 毫莫耳，1.02 克)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌，直到薄層層析法顯示起始物質完全消耗為止 (~0.5 小時)。藉由添加 HCl 1.0 N 使反應停止，並以 EtOAc 萃取。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使殘留物藉 HPFC Biotage 25+S 純化, Seg1：3%B, 線性 120 毫升 / Seg2：3%B 至 12%B, 線性 1200 毫升 / Seg3：保持 10% 240 毫升。純化獲得 1.35 克 **4953.03**。

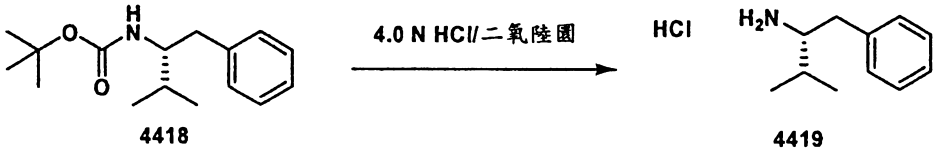
步驟 3



4953.03　　4953.04

於 **4953.03** (1.35 克，4.8 毫莫耳) 在 MeOH (50 毫升) 中之經 N_2 沖洗溶液內，添加 10% Pd/C 觸媒 (0.5 克)。使所形成之懸浮液氫化 18 小時。經過矽藻土墊，藉過濾移除觸媒，並以 EtOAc 洗滌。使合併之濾液與洗液於真空下蒸發至乾涸，於純化後提供所要之產物 **4418** (85 毫克)，並回收 **4953.04**。

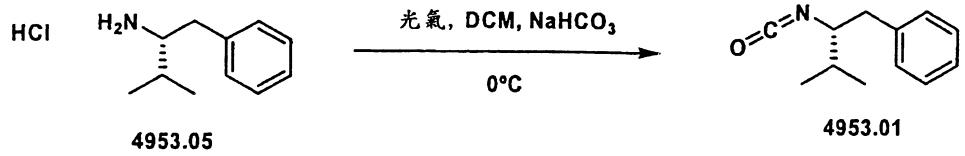
步驟 4



4418　　4419

將 **4953.04** (28 毫克，0.10 毫莫耳) 以前述二氧陸圜中之 4.0 N HCl 溶液處理，以定量釋放 **4953.05**。

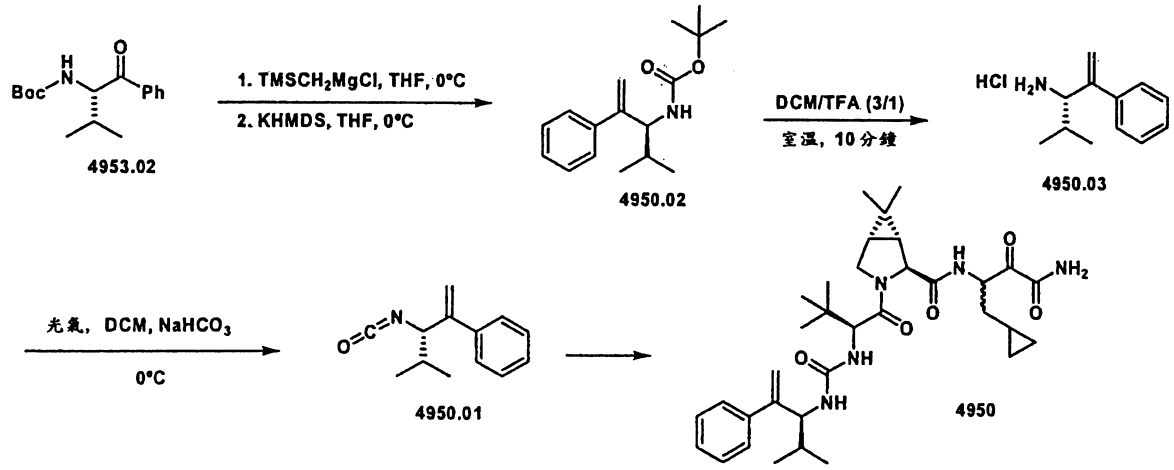
步驟 5



4953.05　　4953.01

將 **4953.05** (28 毫克，0.10 毫莫耳) 按前述以光氣處理，以釋放 **4953.01**，將其按前述使用，以製備 **表 6** 之 HCV 抑制劑 **4953**。

實例 XXIII： 異氰酸酯 **4950.01** 之製備，其係用於製備 **表 6** 之 HCV 抑制劑 **4950**



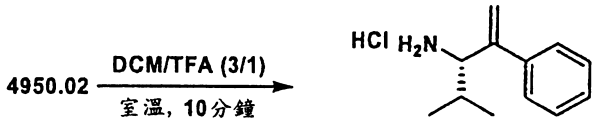
4953.02　　4950.02　　4950.03

4950.01　　4950

於製備實例 **XXII** 之步驟 **1** 中製成之酮 **4953.02** (2.77 克，10 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之 -25℃ 溶液內，添加 $TMSCH_2MgCl$ (1.0M，在 Et_2O 中，2 當量，20 毫莫耳，20 毫升)。使溫度慢慢提升至 0℃，並攪拌 1 小時，以 H_2O (5 毫升) 使反應淬滅，且以 EtOAc 稀釋。將反應混合物以飽和 NH_4Cl 及鹽水洗滌。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。於上述粗製物在 THF (50 毫升) 中之 0℃ 溶液內，添加 KHMDS (2.7 當量，0.5M，在 PhMe 中，毫莫耳，54 毫升)。將混合物於 0℃ 下攪拌 1.5 小時，然後於室溫下 3 小時。接著，以飽和 NH_4Cl 使反應淬滅，並以 EtOAc 稀釋。將有機層以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。經由 HPFC, 40+S,

Seg1：保持2% B, 線性, 60毫升 / Seg2：2% B至8% B, 線性, 600毫升 / Seg3：保持8% B, 線性, 300毫升純化。單離出0.5克**4950.02**。

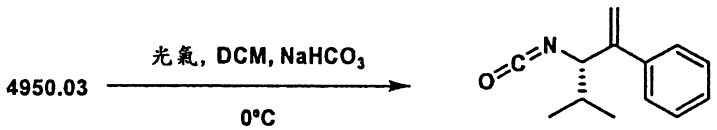
步驟2



4950.03

於**4950.02** (100毫克，0.36毫莫耳) 在DCM3毫升中之室溫溶液內，添加1毫升TFA。反應物立即轉變成黃色。10分鐘後，TLC未顯示起始物質，並將反應物以己烷稀釋，及濃縮至乾涸。將所形成之黃色油於高真空下放置過夜，並藉NMR分析。獲得109毫克**4950.03**。

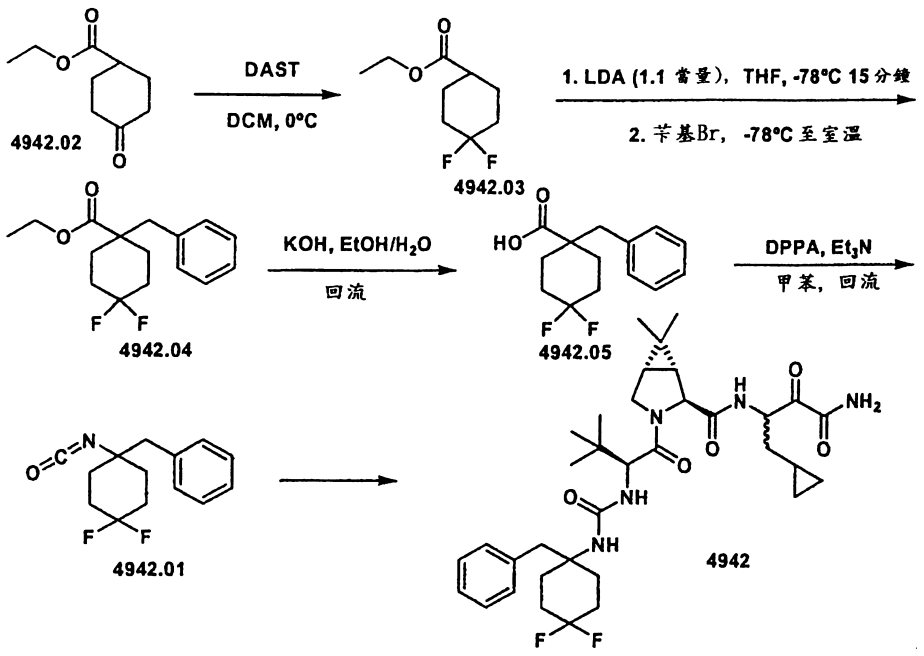
步驟3



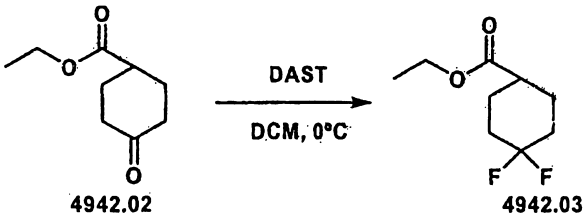
4950.01

將TFA鹽**4950.03** (109毫克，0.36毫莫耳) 之DCM (5毫升) 溶液添加至飽和$NaHCO_3$水溶液 (5毫升) 與光氣 (2當量，0.72毫莫耳，0.36毫升) 之0℃溶液中。立即設定迅速攪拌，並將冰冷反應混合物於高速下攪拌2小時。2小時後，分離有機相 (下層)，然後以無水$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空下濃縮至一半體積，伴隨著冷卻浴。稀釋至3.6毫升 (**4950.01**在DCM中之0.1 M溶液)，將其按前述使用，以製備**表6**之HCV抑制劑**4950**。

實例XXIV：異氰酸酯**4942.01**之製備，其係用於製備**表6**之HCV抑制劑**4942**

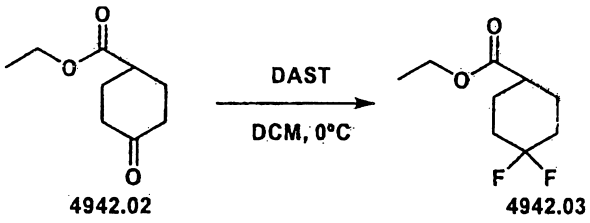


步驟 1



於 DAST (2 當量，40 毫升) 在 DCM (290 毫升) 中之 0℃ 溶液內，於 20 分鐘內，逐滴添加 4-環己酮羧酸乙酯 **4942.02** (25 克，147 毫莫耳) 在 DCM (100 毫升) 中之溶液。將混合物於室溫下攪拌過夜。然後小心添加 H_2O (50 毫升)(注意：強放熱)。以飽和 $NaHCO_3$ 使混合物鹼化至 pH 5 (花費大量時間，注意激烈酸-鹼反應)。最後，藉由萃取移除水層，並將有機層以飽和 $NaHCO_3$ 洗滌，而不會有任何問題。以 EtOAc 逆萃取水層，並使合併之有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在減壓下藉蒸發移除溶劑，而產生粗製 **4942.03** (29.33 克)，為深紅色油。

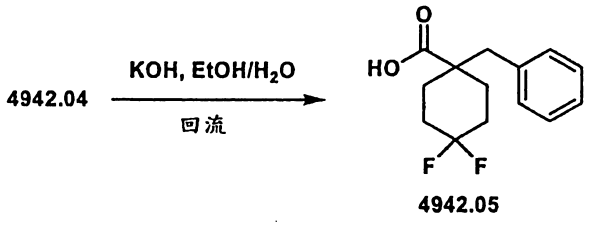
步驟 2



4942.02　　4942.03

於乙酯 **4942.03** (20 毫莫耳，3.84 克) 在 THF (25 毫升) 中之 -78 ℃ 溶液內，添加 1.0 當量 LDA (10 毫升)。添加 LDA，產生淡黃色。15 分鐘後，逐滴添加溴化苄 (1.1 當量，22 毫莫耳，2.61 毫升)。反應顏色立即轉變成金色。然後，使反應物逐漸溫熱至室溫過夜。藉由添加飽和 NH_4Cl 水溶液使反應停止。以 EtOAc 稀釋反應物，並分離液層。以 $NaHCO_3$，接著以鹽水洗滌。使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。經由 HPFC, 40+S 純化，Seg1：保持 5%B, 線性, 60 毫升 / Seg2：5%B 至 20%B, 線性, 600 毫升 / Seg3：保持 20%B, 線性, 300 毫升。單離出 0.915 克 **4942.04**。

步驟 3

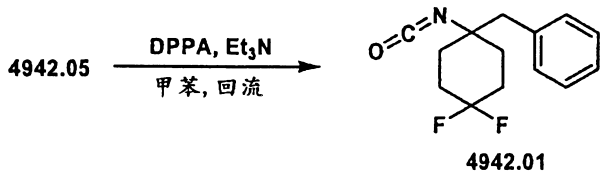


4942.05

於 **4942.04** (0.8 克，2.8 毫莫耳) 在 $EtOH/H_2O$ (36 毫升 /4 毫升) 中之溶液內，添加 KOH (10 當量，28 毫莫耳，1.57 克)。使反應物升溫至回流，直到完成為止。必須回流 48 小時，以發現完成。以 Et_2O 稀釋，並以飽和 $NaHCO_3$ 鹼化至 pH = 9。拋棄 Et_2O 層，以移除非羧酸物質。以 HCl 1.0 N 使水層酸化至 pH = 1，並以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。單離出 535 毫克淡橘色

固體，為**4942.05**。

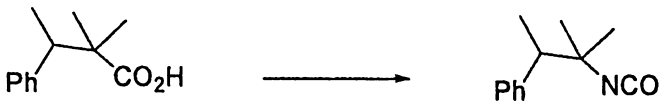
步驟4



4942.01

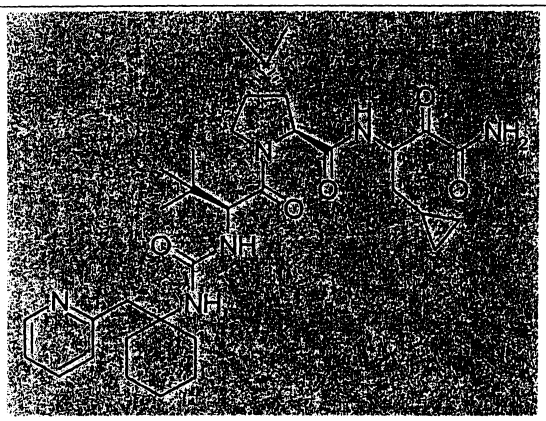
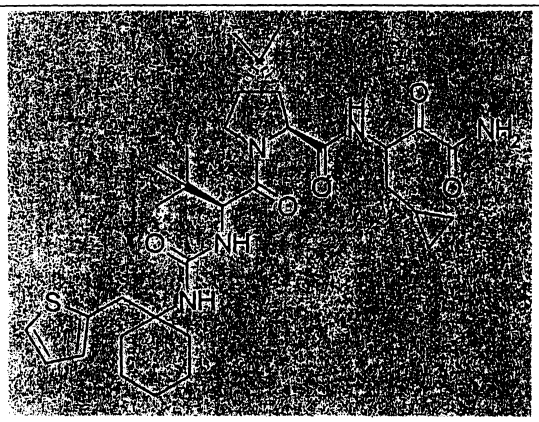
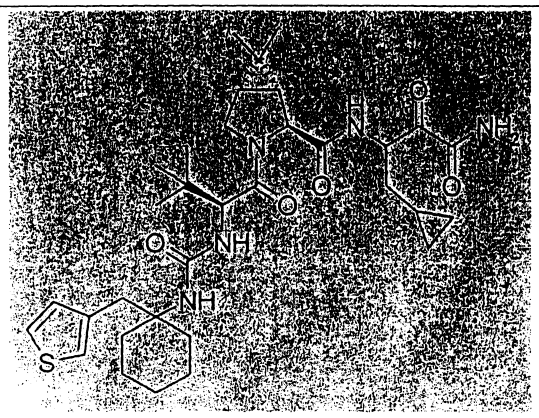
將酸**4942.05**(335毫克，1.314毫莫耳)在甲苯(10毫升)中，按前述處理，而得異氰酸酯**4942.01**，將其按前述使用，以製備**表6**之HCV抑制劑**4942**。

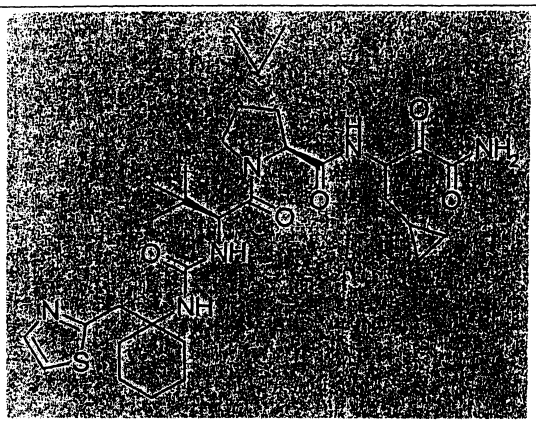
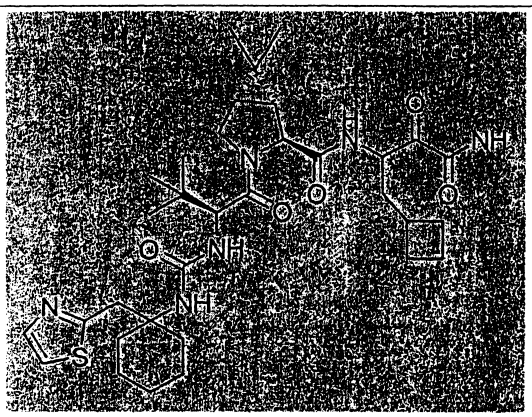
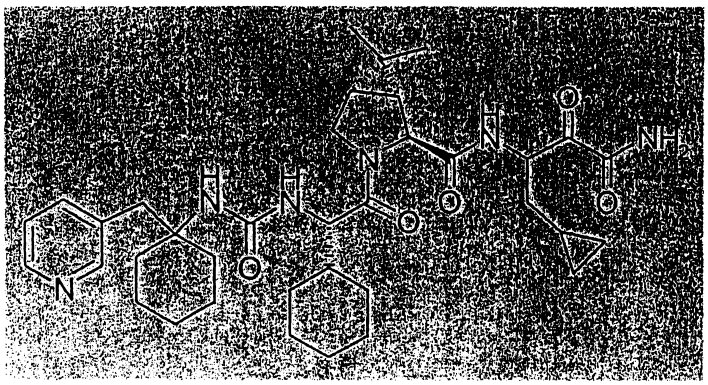
實例XXV:異氰酸酯**4954.01**之製備，其係用於製備**表6**之HCV抑制劑**4954**

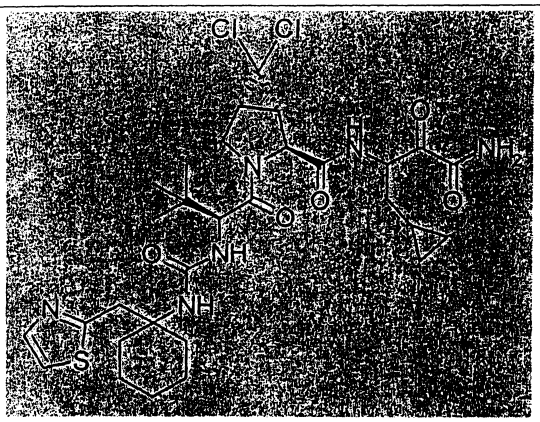
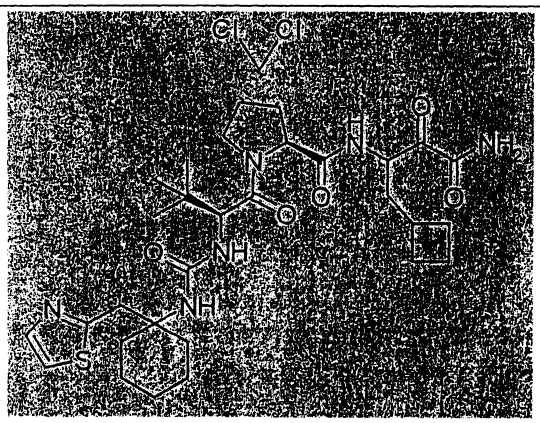
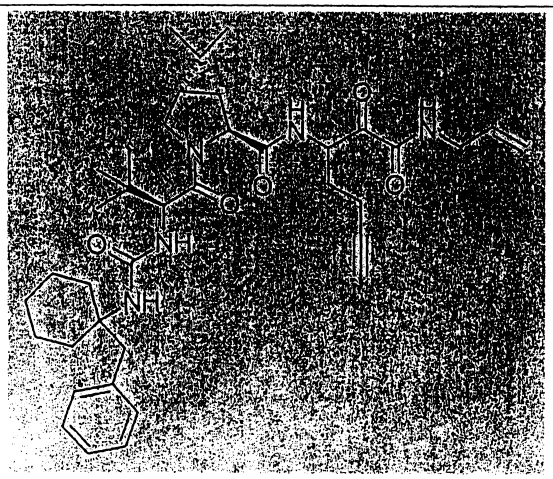


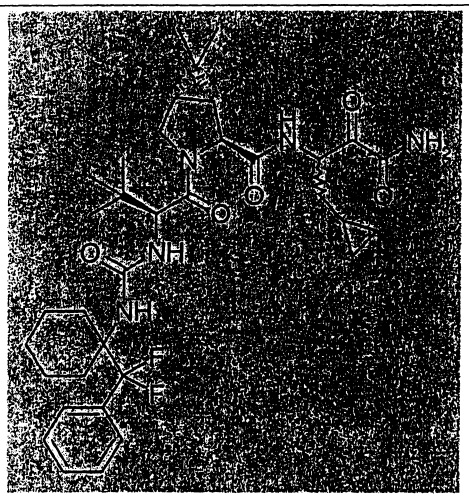
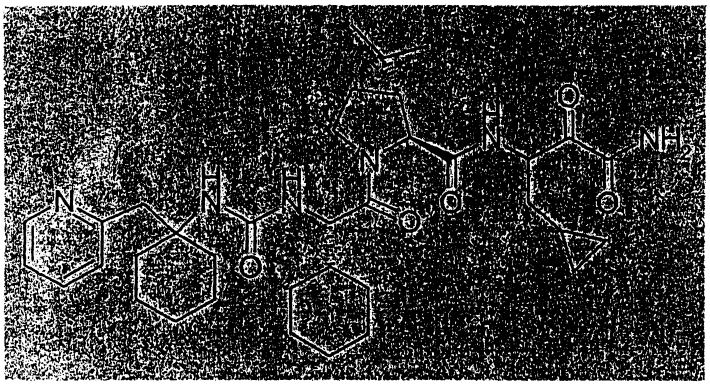
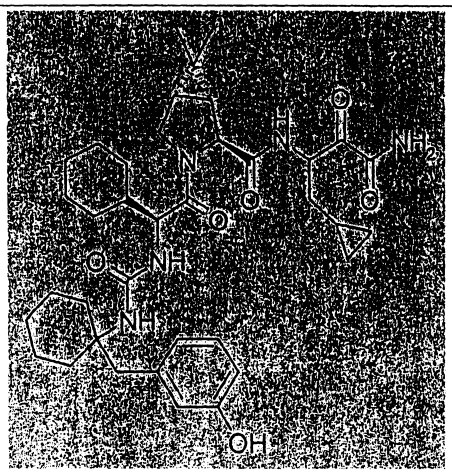
4954.02　　4954.01

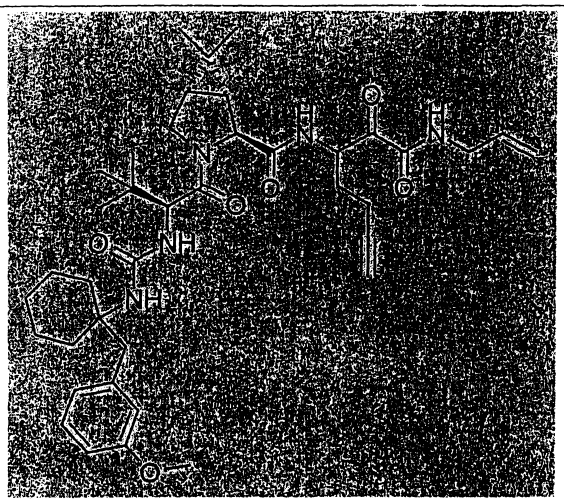
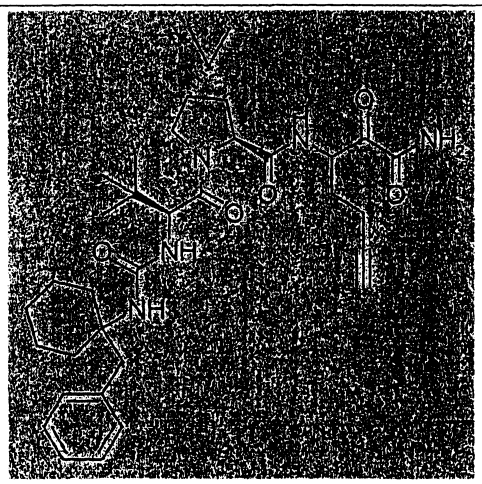
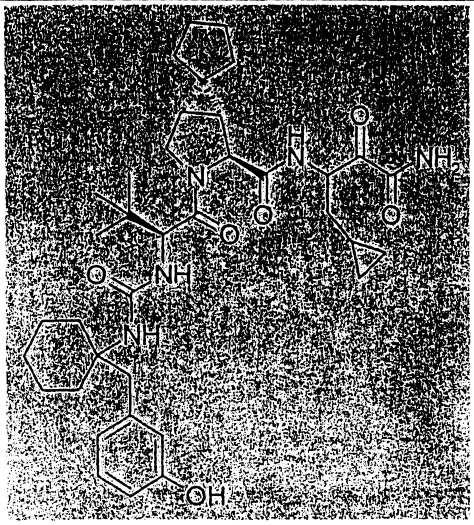
於50.2毫克化合物**4954.02**(Adam, Waldemar； Baeza, Jaime； Liu, Ju-Chao, *美國化學學會期刊*(1972), 94(6), 2000-6)在甲苯(4.0毫升)中之溶液內，添加DPPA(0.06毫升)與Et_3N(0.037毫升)。將反應混合物於110℃下加熱40分鐘，冷卻，並以飽和$NaHCO_3$洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得異氰酸酯**4954.01**。獲得粗製物，使用之而無需純化，以按前述製備**表6**之HCV抑制劑4954。

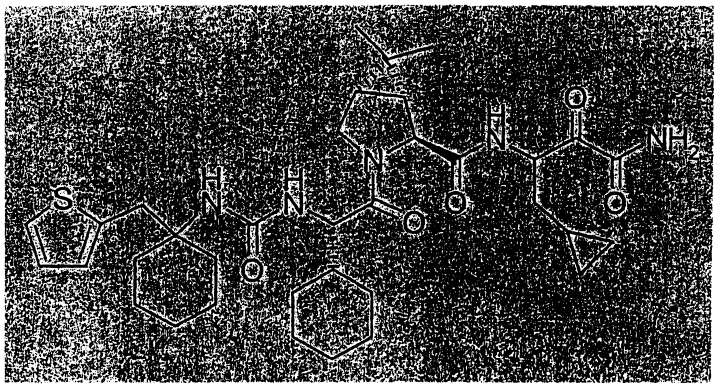
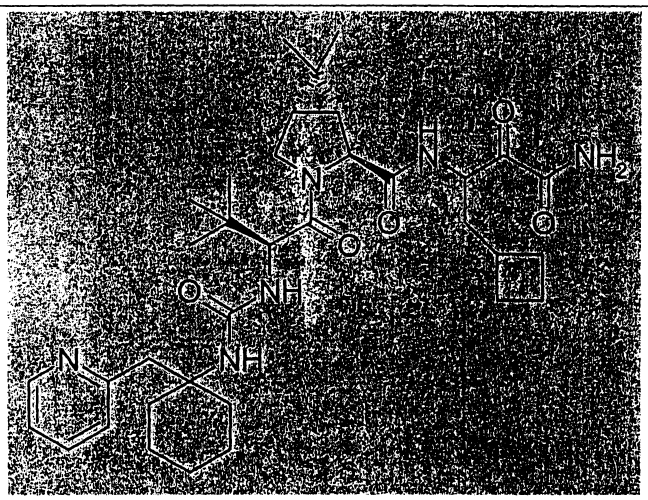
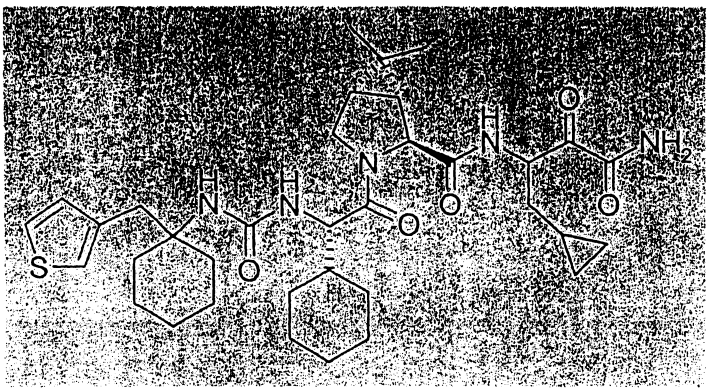
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4921		623	A
4922		628	A
4923		628	A

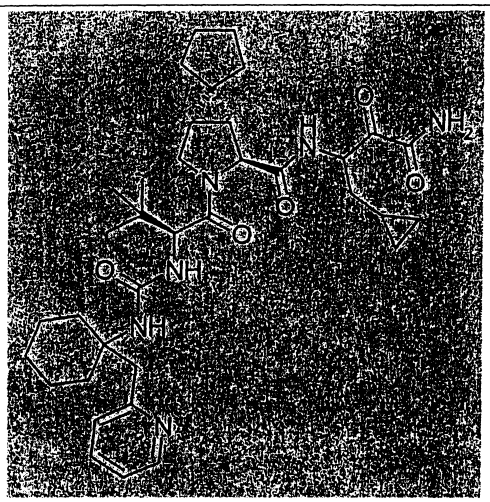
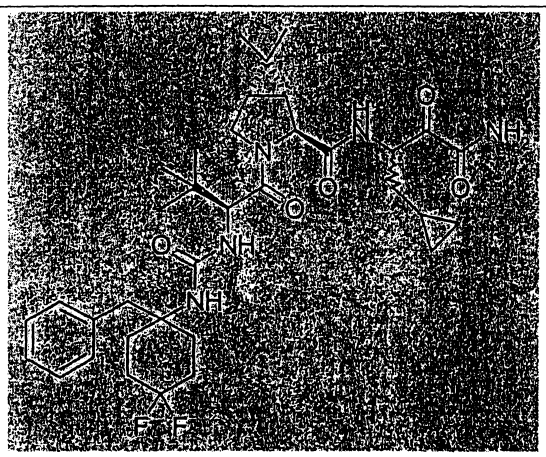
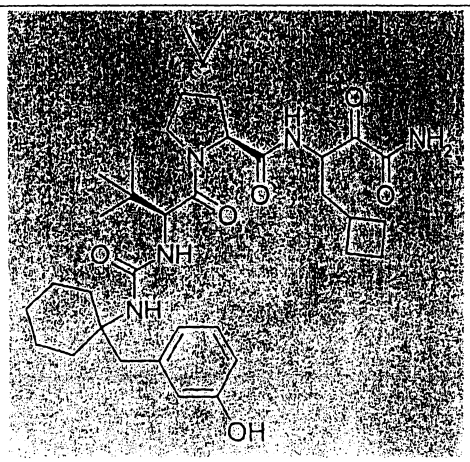
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4925		629	A
4926		643	A
4927		649	A

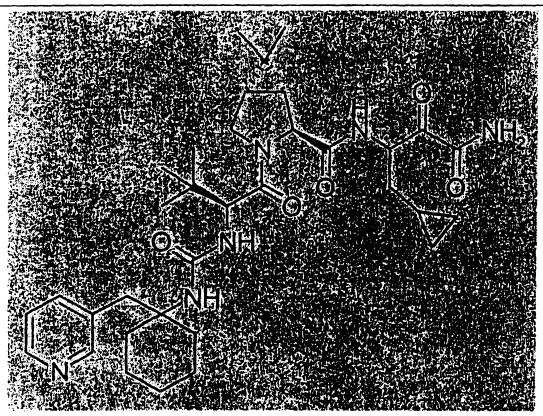
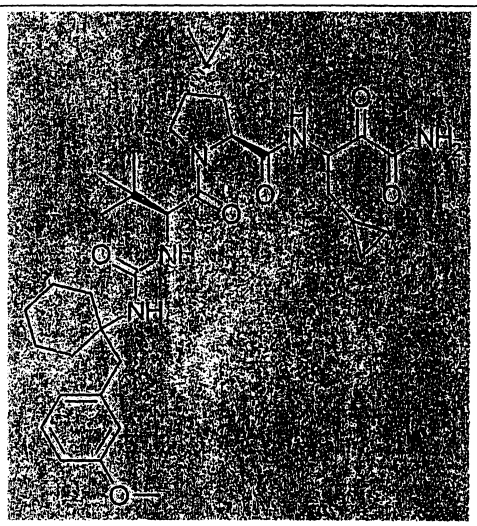
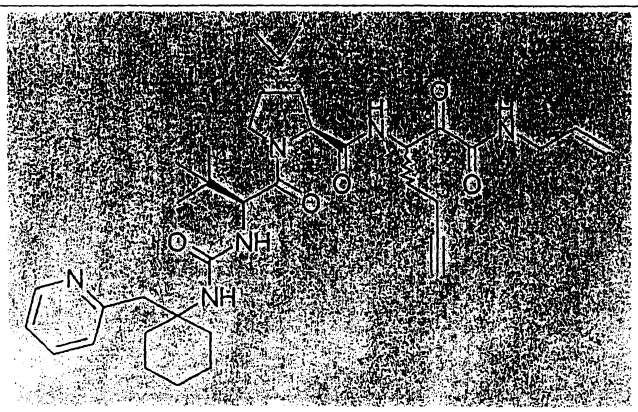
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4928		670	A
4929		684	A
4930		660	A

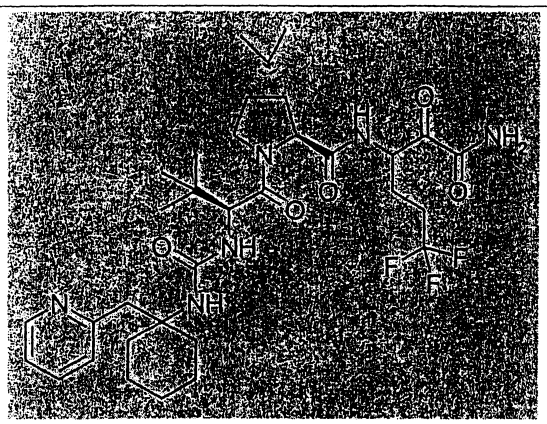
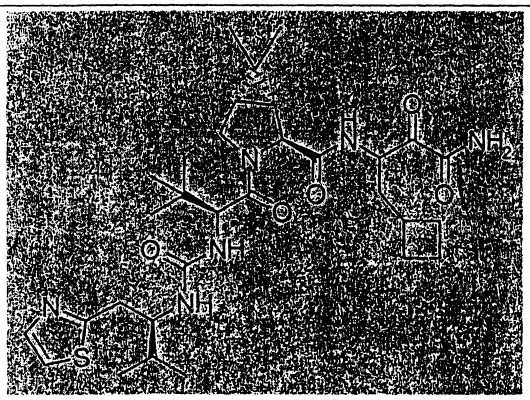
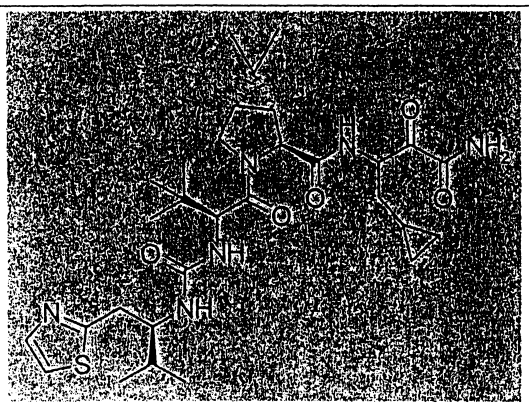
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4931		658	A
4933		649	A
4934		664	A

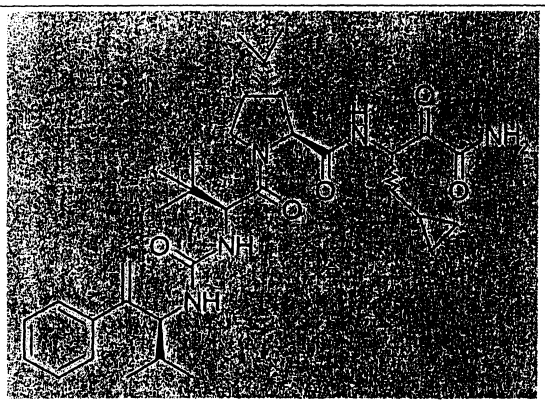
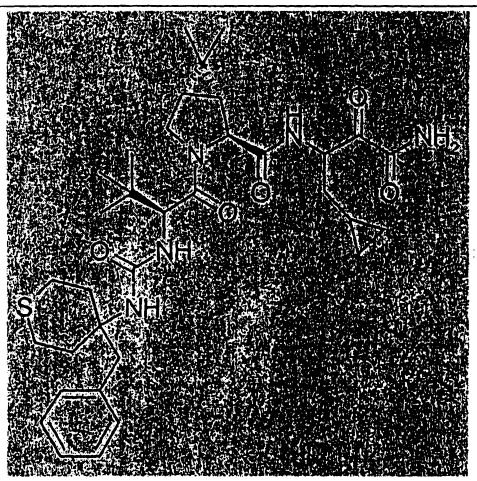
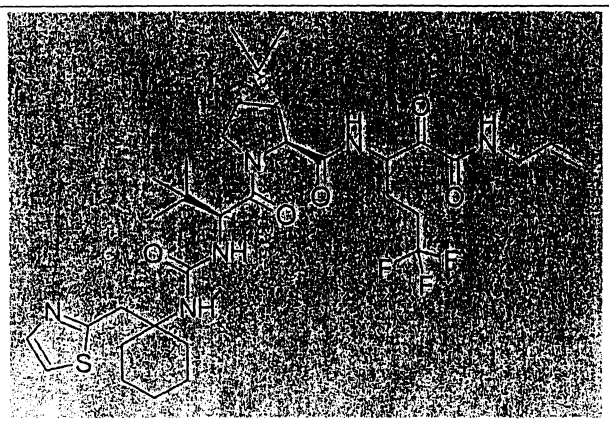
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4935		690	A
4936		620	A
4937		664	A

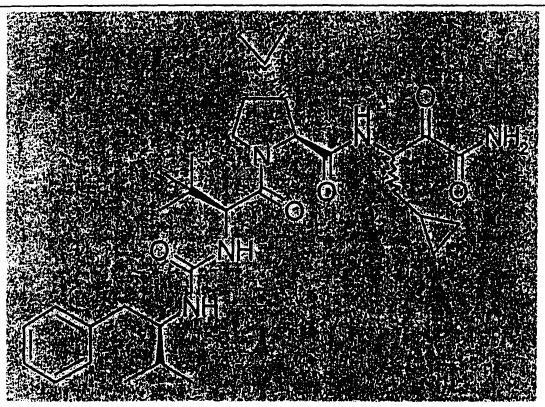
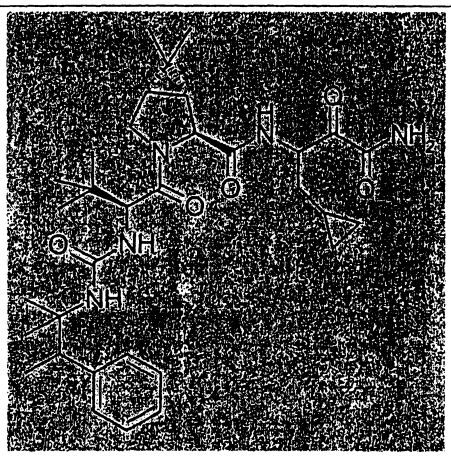
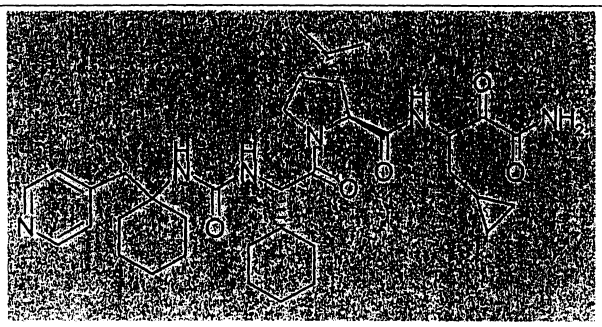
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4938		654	A
4939		637	A
4940		654	A

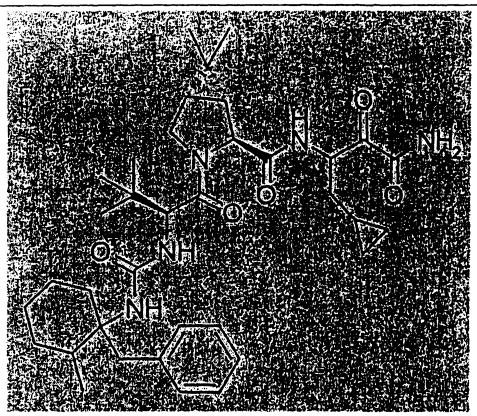
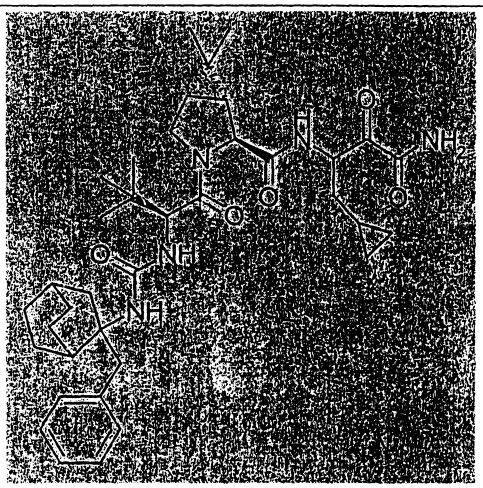
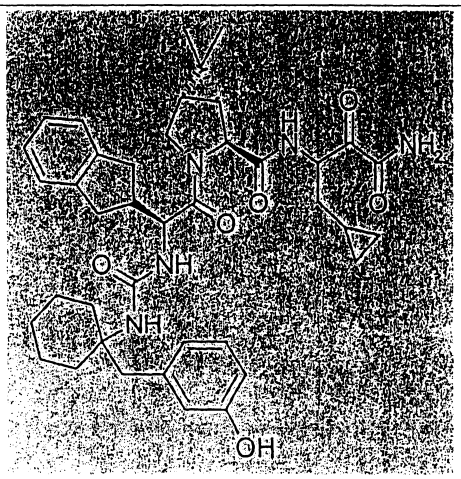
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4941		649	A
4942		658	A
4943		652	A

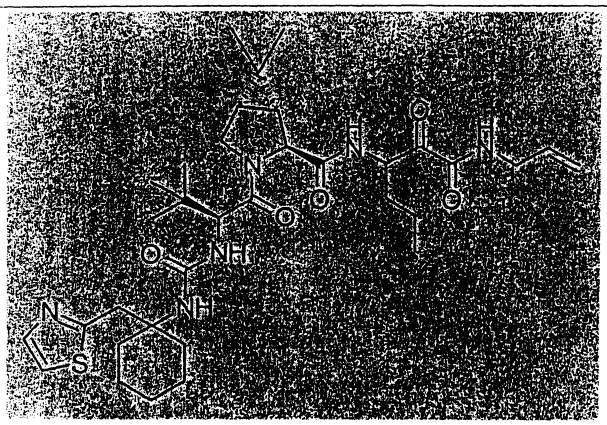
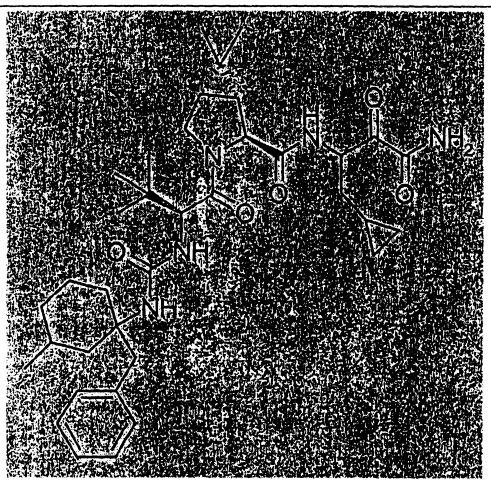
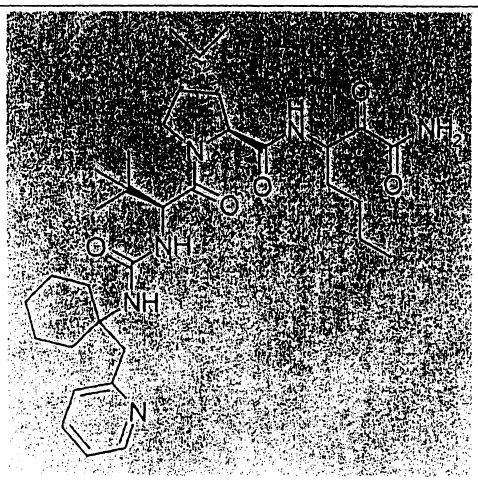
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4944		623	A
4945		652	A
4946		661	A

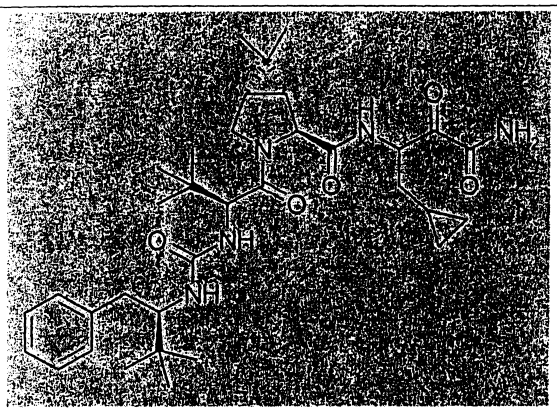
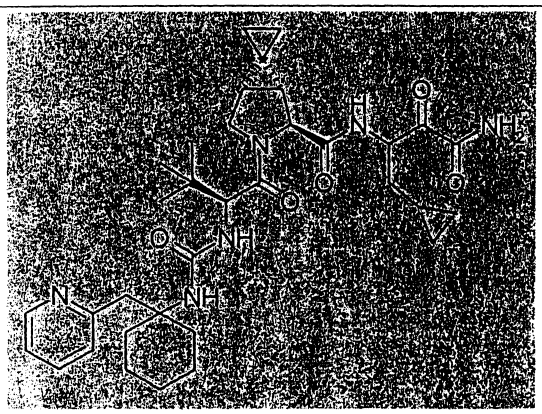
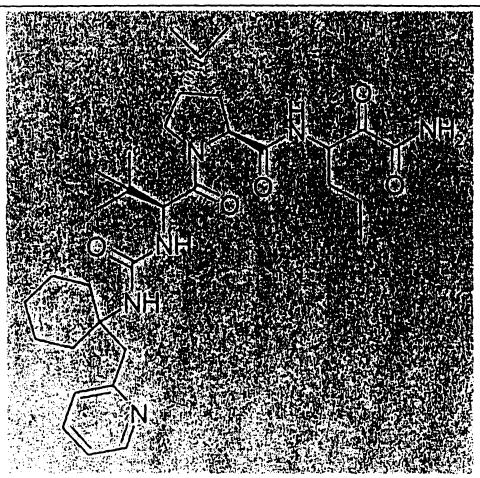
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4947		665	A
4948		617	A
4949		603	A

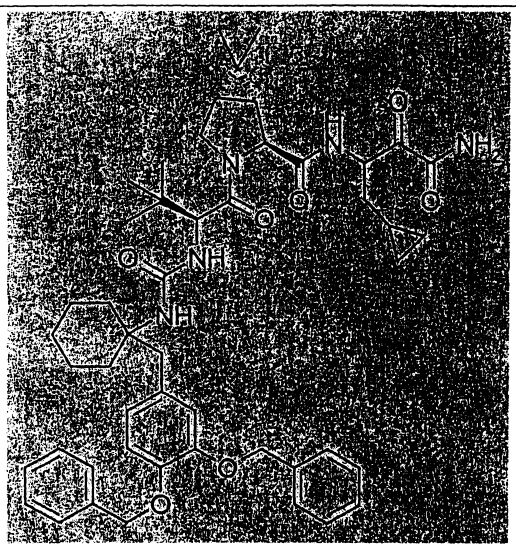
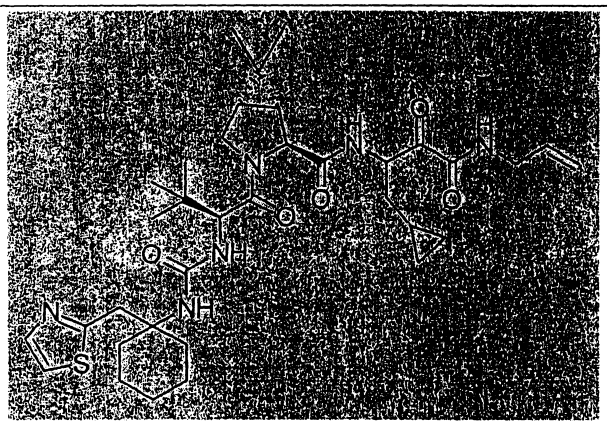
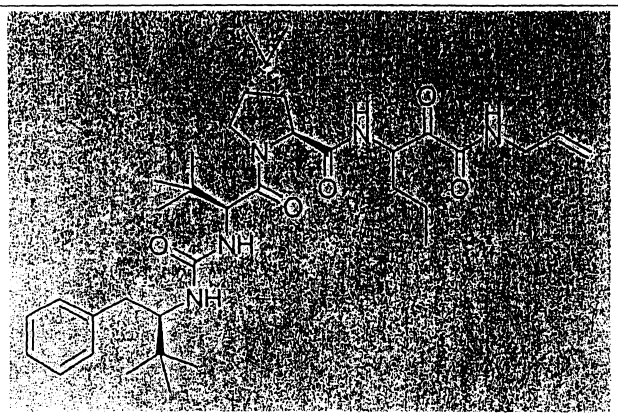
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4950		608	A
4951		640	A
4952		711	A

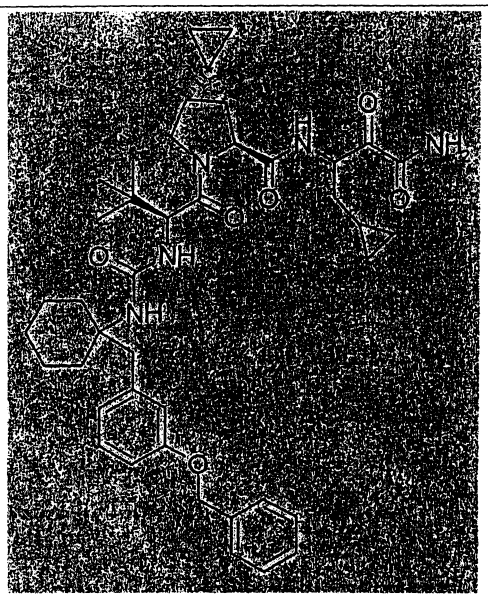
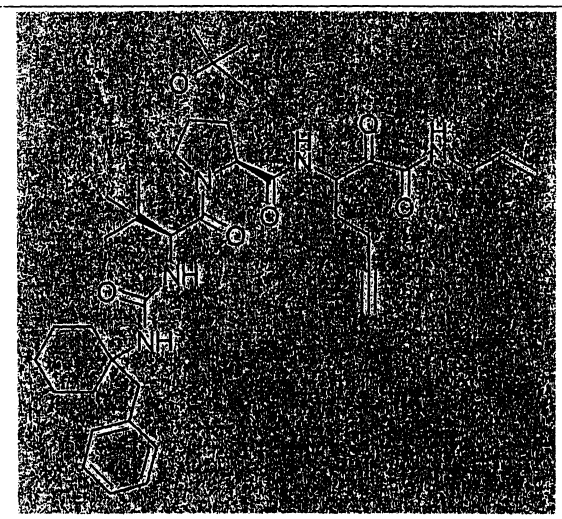
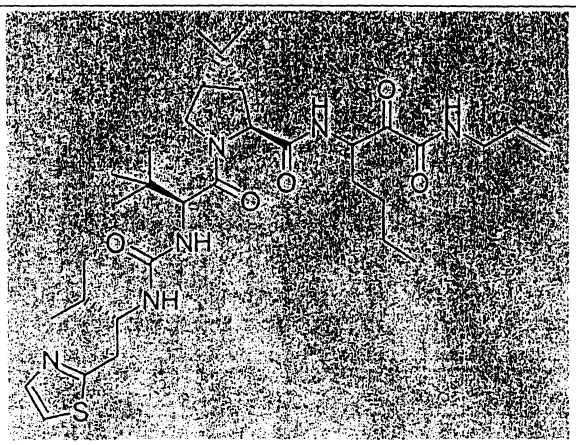
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4953		596	A
4954		596	A
4955		649	A

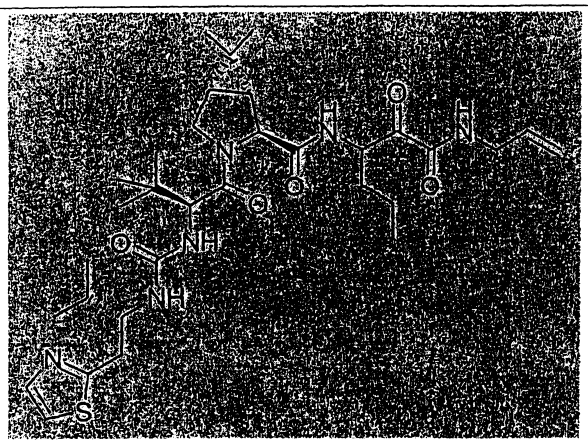
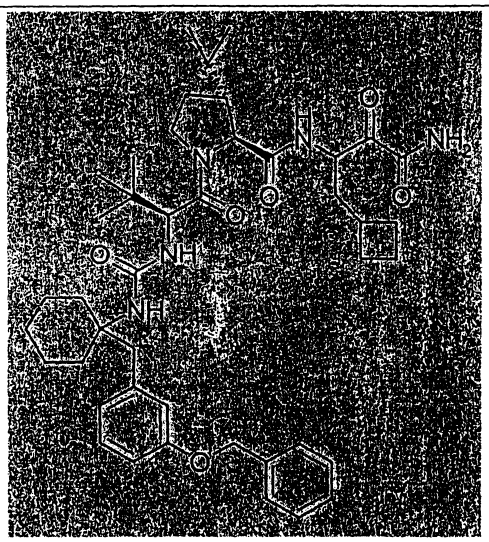
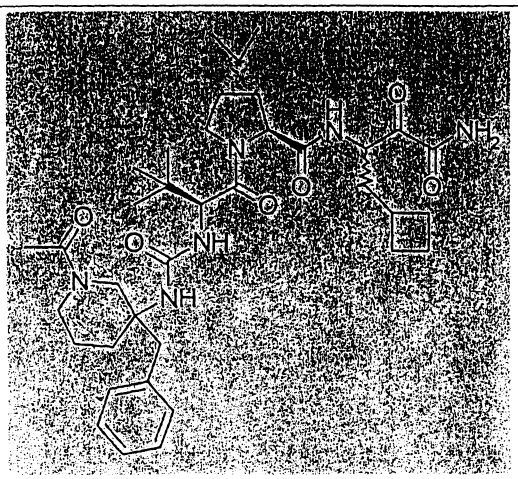
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4956		636	A
4957		648	A
4958		698	A

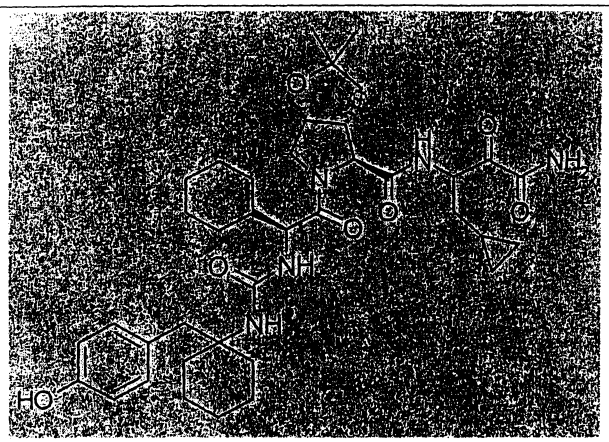
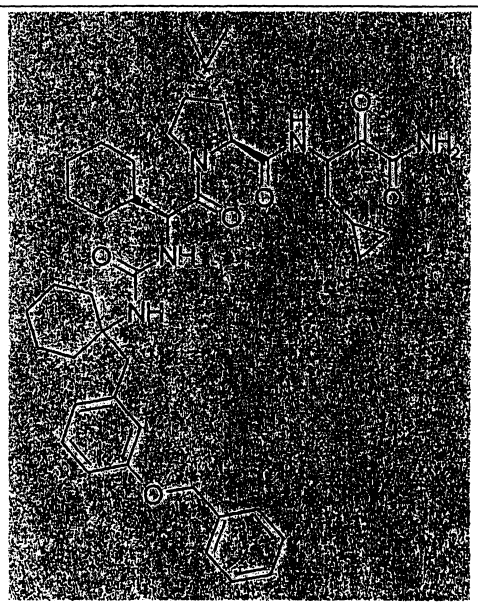
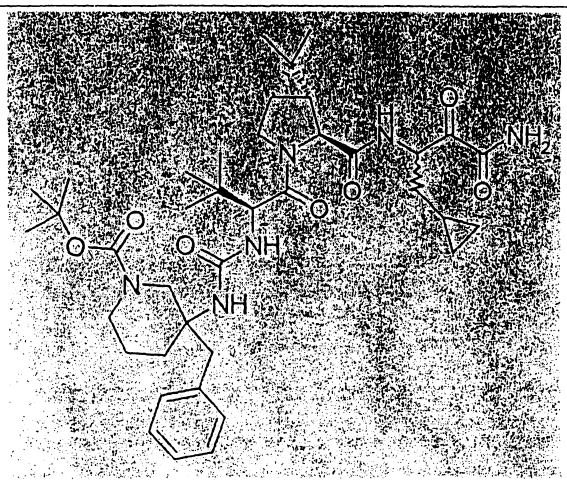
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4959		657	A
4960		636	A
4962		625	B

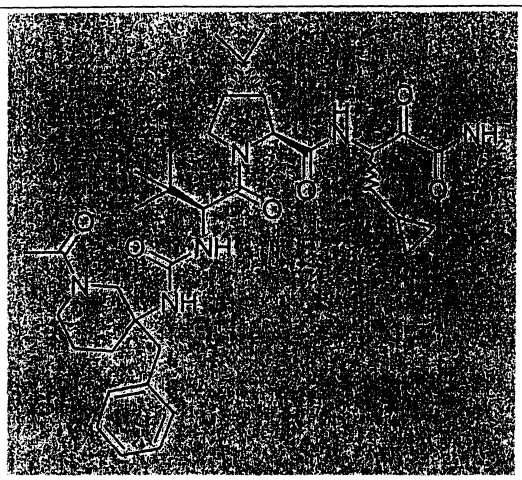
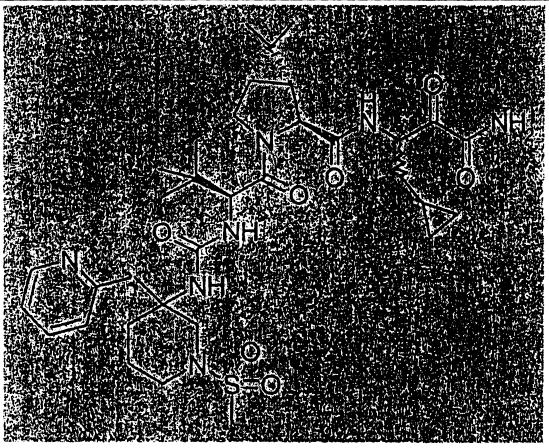
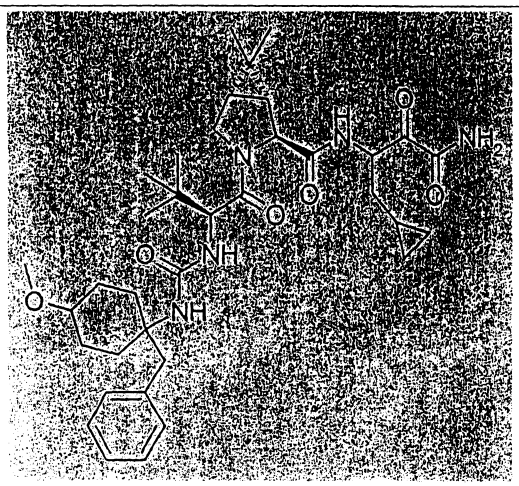
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4964		610	B
4965		621	B
4966		611	B

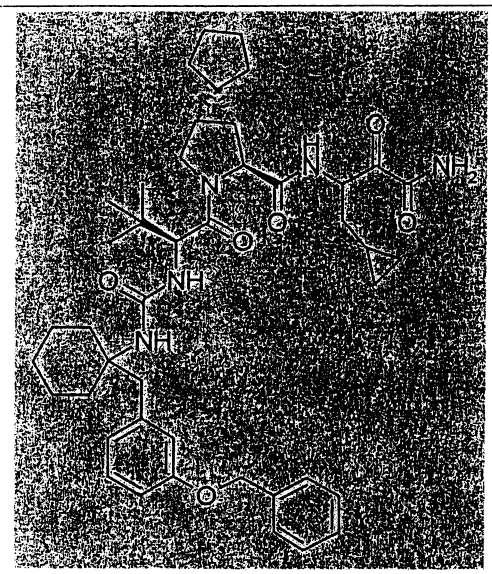
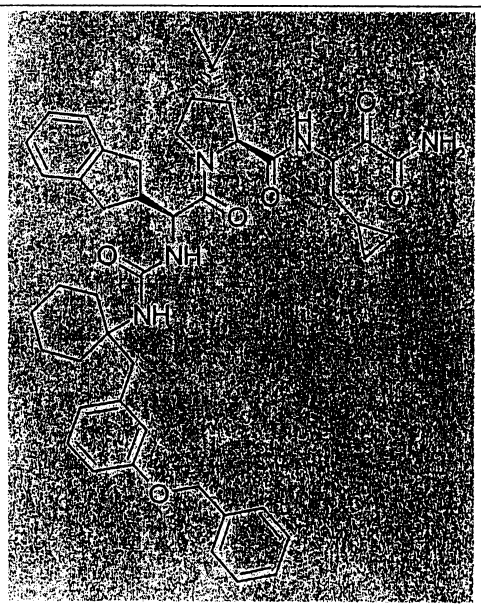
化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4967		834	B
4968		669	B
4969		638	B

化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4970		726	B
4971		690	B
4972		645	B

化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4973		631	B
4974		742	B
4975		679	B

化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4976		694	B
4977		754	B
4978		723	B

化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4979		665	B
4980		702	B
4981		652	B

化合物#	表 6	MW	Ki* 範圍
4982		754	B
4983		788	B

本發明係關於新穎HCV蛋白酶抑制劑。此利用性可以其抑制HCV NS2/NS4a絲胺酸蛋白酶之能力証明。關於此種証實之一般程序係藉由下述活體外檢測說明。

HCV蛋白酶抑制活性之檢測：

分光光度測定檢測：對HCV絲胺酸蛋白酶之分光光度測定

檢測可在本發明化合物上，按照由R. Zhang等人, Analytical Biochemistry, 270 (1999) 268-275所述之程序進行，其揭示內容係併於本文供參考。以色原質酯受質之蛋白水解為基礎之檢測，係適用於連續監測HCV NS3蛋白酶活性。該受質係衍生自NS5A-NS5B接合順序之P側(Ac-DTEDVVX(Nva)，其中X＝A或P)。其C-末端羧基係以四種不同發色團醇類(3-或4-硝基酚、7-羥基-4-甲基-香豆素或4-苯基偶氮酚)之一酯化。下文所示者為此等新穎分光光度測定酯受質之合成、特徵鑒定，及應用至HCV NS3蛋白酶抑制劑之高通過量篩檢與詳細動力學評估。

物質與方法：

物質：供檢測相關緩衝劑用之化學試劑係得自Sigma化學公司(St. Louis, Missouri)。供肽合成用之試劑係得自Aldrich化學品, Novabiochem (San Diego, California)、Applied Biosystems (Foster City, California)及Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts)。肽係以手動方式或在自動化ABI 431A型合成器(得自Applied Biosystems)上合成。UV/VIS分光計LAMBDA 12型係得自Perkin Elmer (Norwalk, Connecticut)，而96-井UV板係得自Corning (Corning, New York)。預熱板塊可得自USA科學(Ocala, Florida)，而96-井板旋渦器係得自Labline儀器(Melrose Park, Illinois)。具有單色計之Spectramax Plus微滴定板讀取器係得自Molecular裝置(Sunnyvale, California)。

酵素製備：重組異種二聚體HCV NS3/NS4A蛋白酶(菌種1a)係利用先前發表之程序(D. L. Sali等人, *Biochemistry*, 37 (1998)

3392-3401)製成。蛋白質濃度係藉由Biorad染色方法，使用先前藉由胺基酸分析定量之重組HCV蛋白酶標準物測定。在檢測引發之前，利用Biorad Bio-Spin P-6預填充柱，將酵素儲存緩衝液(50 mM磷酸鈉pH 8.0, 300 mM NaCl, 10%甘油, 0.05%月桂基麥芽苷及10 mM DTT)交換成檢測緩衝液(25 mM MOPS pH 6.5, 300 mM NaCl, 10%甘油, 0.05%月桂基麥芽苷, 5 μM EDTA及5 μM DTT)。

受質合成與純化：受質之合成係按由R. Zhang等人(同前出處)所報告進行，並經由使用標準擬案，將Fmoc-Nva-OH固定至氯化2-氯基三苯甲烷樹脂而引發(K. Barlos等人, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 37 (1991), 513-520)。接著使用Fmoc化學，將肽組合在一起，無論是以手動方式或在自動ABI 431型肽合成器上。使經N-乙醯化及完全保護之肽片段自樹脂分裂，無論是藉由二氯甲烷(DCM)中之10%醋酸(HOAc)與10%三氟乙醇(TFE)，歷經30分鐘，或藉由DCM中之2%三氟醋酸(TFA)，歷經10分鐘。使合併之濾液與DCM洗液以共沸方式蒸發(或藉由Na_2CO_3溶液重複萃取)，以移除使用於分裂中之酸。使DCM相以Na_2SO_4脫水乾燥，並蒸發。

使用標準酸-醇偶合程序，將酯受質組合在一起(K. Holmber等人, *Acta Chem. Scand.*, B33 (1979) 410-412)。使肽片段溶於無水吡啶(30-60毫克/毫升)中，於其中添加10莫耳當量發色團與催化量(0.1當量)之對-甲苯磺酸(pTSA)。添加二環己基碳化二亞胺(DCC，3當量)，以引發偶合反應。產物形成係藉HPLC監控，並可在室溫下反應12-72小時之後發現完

成。於真空下蒸發吡啶溶劑，並藉由與甲苯共沸蒸發而進一步移除。使肽酯以DCM中之95% TFA去除保護兩小時，並以無水乙醚萃取三次，以移除過量發色團。使經去除保護之受質於C3或C8管柱上藉由逆相HPLC，以30%至60%乙腈梯度液(使用六份管柱體積)純化。在HPLC純化後之總產率可為大約20-30%。分子質量可藉由電噴霧離子化作用質量光譜確認。將受質於乾燥下以乾粉形式儲存。

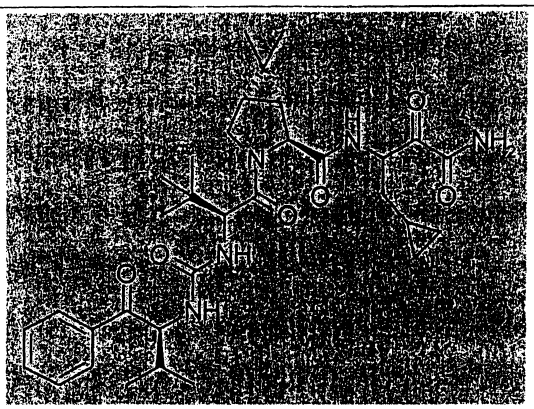
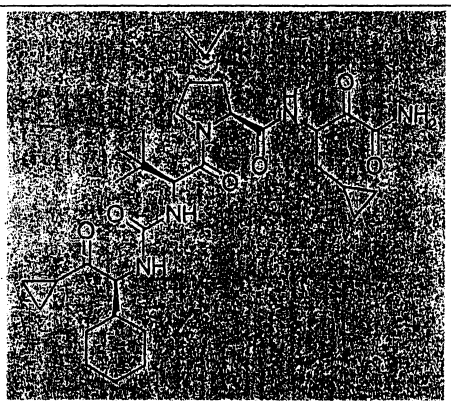
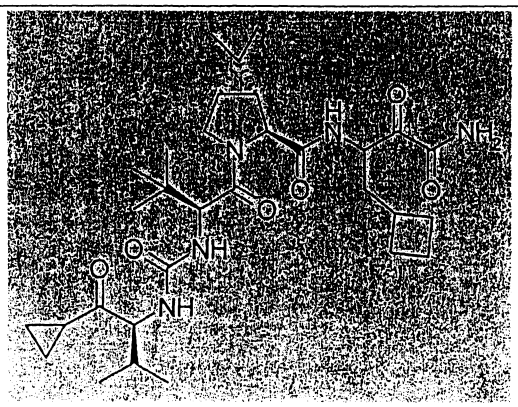
受質與產物之光譜：受質及其相應發色團產物之光譜，係在pH 6.5檢測緩衝液中獲得。消光係數係使用多重稀釋液，在1公分比色杯中之最適宜偏離峰波長(對3-Np與HMC為340毫微米，對PAP為370毫微米，及對4-Np為400毫微米)下測得。最適宜偏離峰波長係被定義為在受質與產物間之吸光率上產生最大分率差異(產物OD - 受質OD)/ 受質OD)之波長。

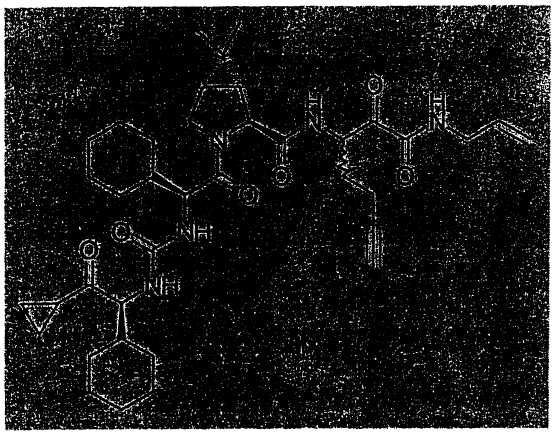
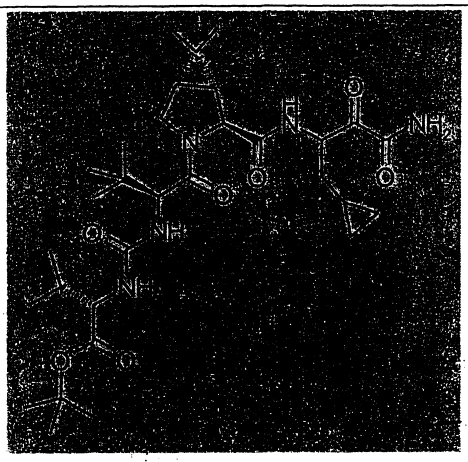
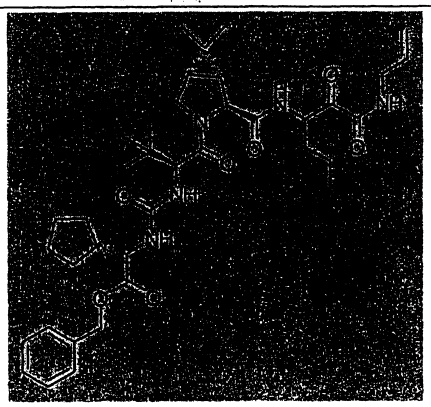
蛋白酶檢測：HCV蛋白酶檢測係於30℃下，在96-井微滴定板中，使用200微升反應混料進行。使檢測緩衝液條件(25 mM MOPS pH 6.5, 300 mM NaCl, 10% 甘油, 0.05% 月桂基麥芽苷, 5 μM EDTA及5 μM DTT)，對NS3/NS4A異種二聚體達最佳化(D. L. Sali等人, 同前出處)。典型上，係將150微升緩衝劑、受質及抑制劑之混合物放置在井中(DMSO之最後濃度≦4 % v/v)，並允許在30℃下預培養大約3分鐘。然後，使用五十微升檢測緩衝液中之預先溫熱蛋白酶(12 nM，30℃)，以引發反應(最後體積200微升)。板係使用裝有單色計之Spectromax Plus微滴定板讀取器，監測適當波長(對3-Np與

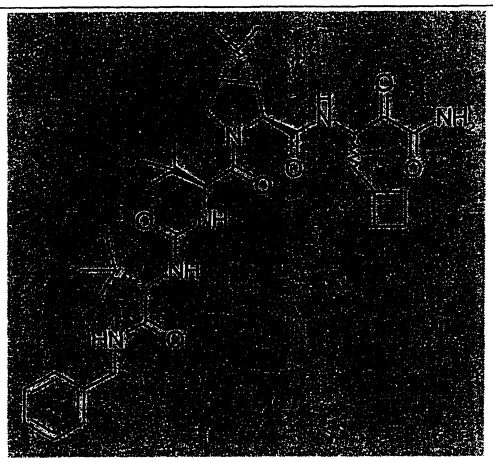
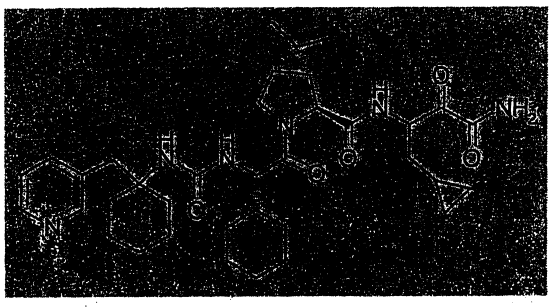
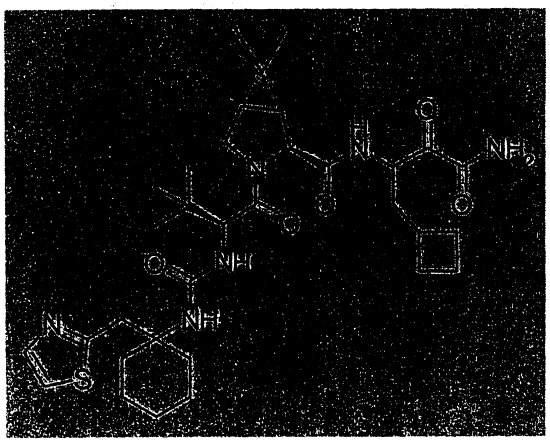
HMC為340毫微米，對PAP為370毫微米，及對4-Np為400毫微米)下之吸光率變化，歷經檢測長度(60分鐘)(可接受之結果可以利用截止濾器之板讀取器獲得)。於Nva與發色團間之酯鏈結蛋白分解之分裂作用係於適當波長下，對著作為對照組進行非酵素水解作用之無酵素空白試驗進行監測。受質動力學參數之評估係涵蓋30倍受質濃度範圍(~6-200 μM)進行。初速度係使用線性回歸測得，而動力學常數係經由使用非線性回歸分析，使數據吻合至Michaelis-Menten方程式而獲得(Mac曲線吻合1.1, K. Raner)。計算轉換數(k_{cat})，假設酵素為完全活性。

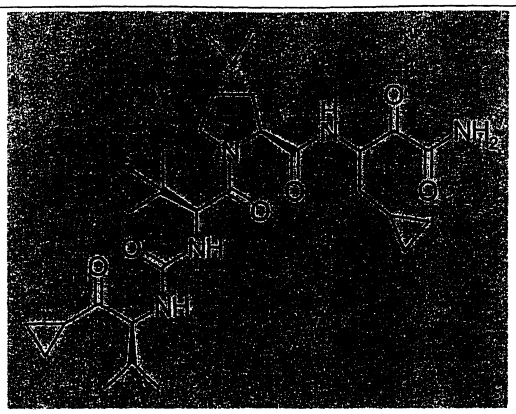
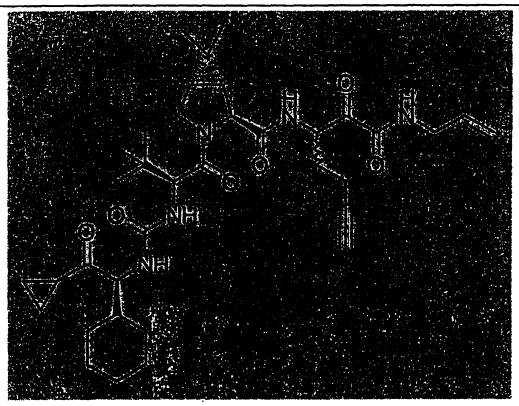
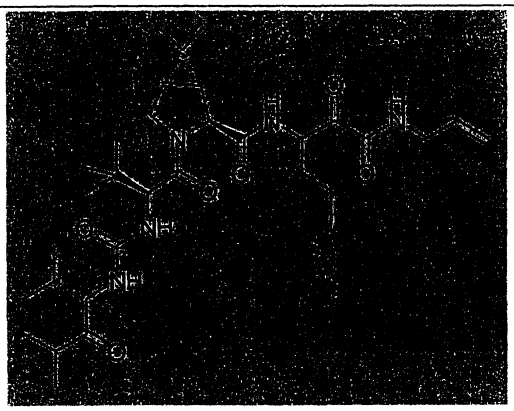
<u>抑制劑與失活劑之評估</u>：競爭性抑制劑Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH (27)、Ac-DTEDVVA(Nva)-OH及Ac-DTEDVVP(Nva)-OH之抑制常數(K_i)，係於酵素與受質之固定濃度下，根據關於競爭性抑制動力學之重排Michaelis-Menten方程式：$v_o/v_i = 1 + [I]_o/(K_i(1 + [S]_o/K_m))$，其中$v_o$為未被抑制之初速度，$v_i$為在任何特定抑制劑濃度($[I]_o$)之抑制劑存在下之初速度，而$[S]_o$為所使用之受質濃度，經由將$v_o/v_i$對抑制劑濃度($[I]_o$)作圖，以實驗方式測得。使用線性回歸，使所形成之數據吻合，並使用所形成之斜率$1/(K_i(1+[S]_o/K_m)$計算K_i值。一些本發明化合物之Ki*值係示於**表8**中：

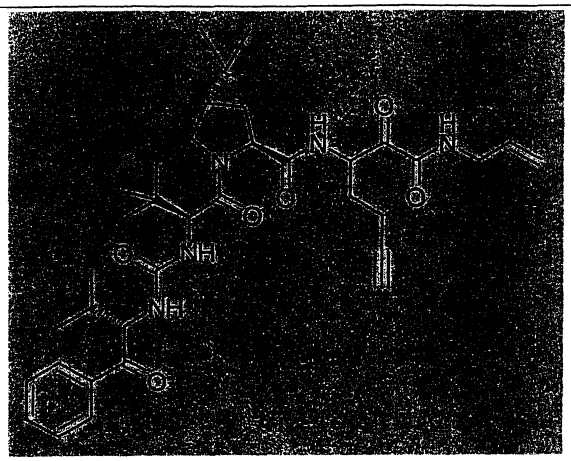
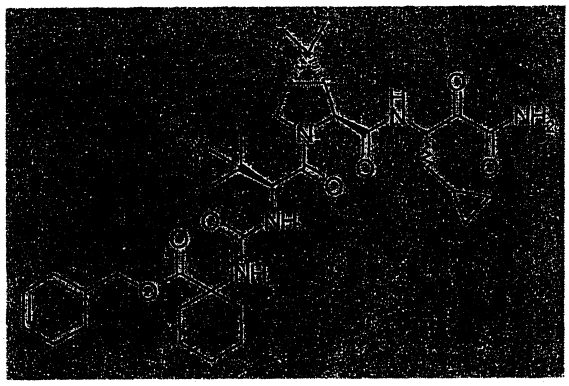
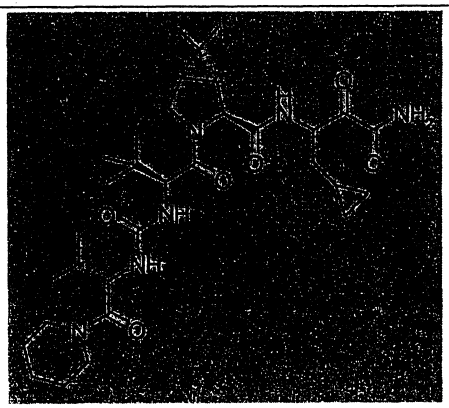
表 8

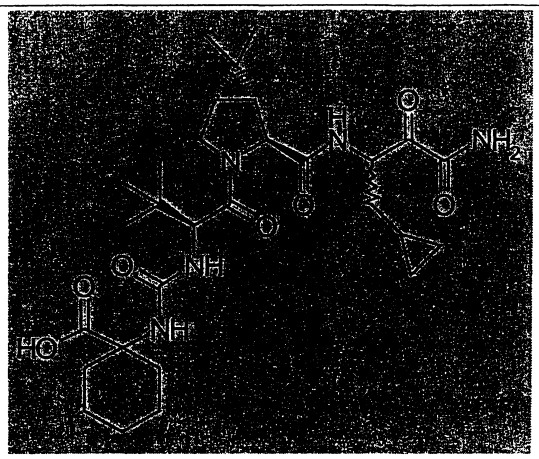
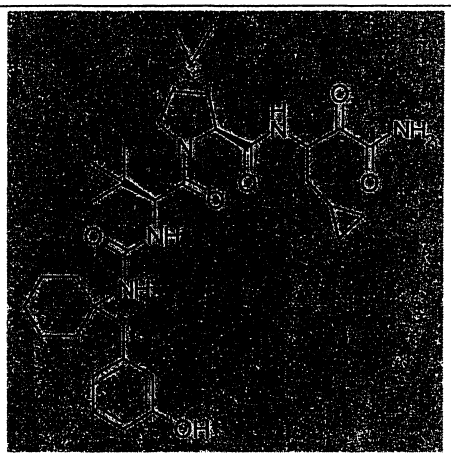
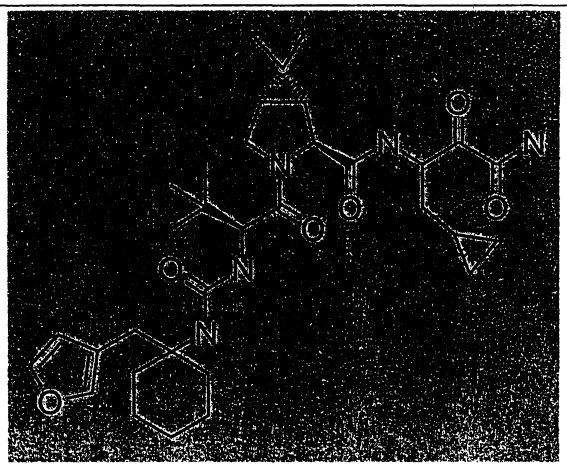
結構	Ki* (nM)
	5
	8
	15

	13
	22
	30

	40
	14
	13

	7
	9
	30

	13
	51
	17

	5
	10
	4.3

雖然本發明已搭配上文所提出之特殊具體實施例加以描述，但其許多替代方式、修正及其他變異將為一般熟諳此項技藝者所明瞭。所有此種替代方式、修正及變異，均意欲落在本發明之精神與範圍內。

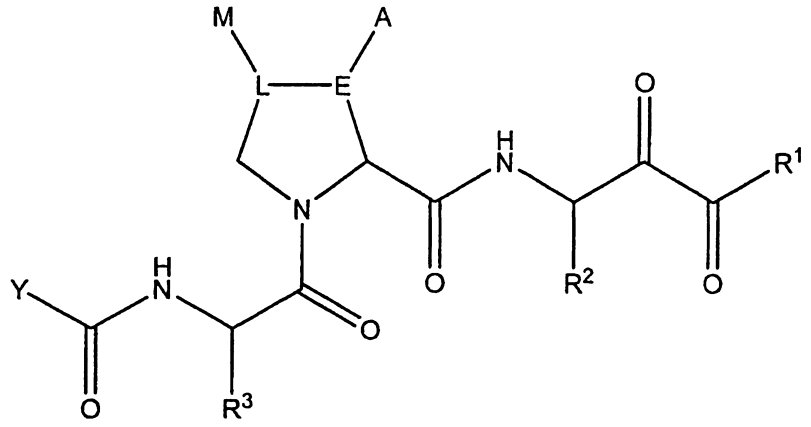
五、中文發明摘要：

本發明係揭示具有HCV蛋白酶抑制活性之新穎化合物，以及製備此種化合物之方法。於另一項具體實施例中，本發明係揭示包含此種化合物之醫藥組合物，以及使用彼等以治療與HCV蛋白酶有關聯病症之方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，或該化合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物及外消旋物或該化合物之藥學上可接受之鹽、溶劑合物或酯，該化合物具有式I中所示之一般結構：

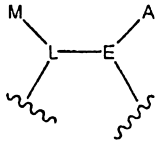


式I

其中：

R^1為H、OR^8、NR^9R^{10}或CHR^9R^{10}，其中R^8、R^9及R^{10}可為相同或不同，各獨立選自包括H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、雜烷基-、雜芳基-、環烷基-、雜環基-、芳烷基-及雜芳烷基；

A與M可為相同或不同，各獨立選自R、OR、NHR、NRR'、SR、SO_2R及鹵基；或A與M係互相連接，以致使上文式I中所示之部份基團：



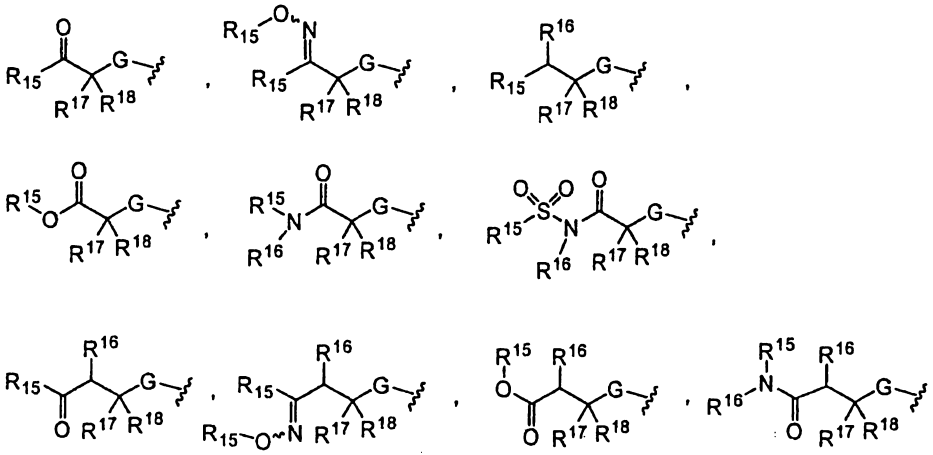
係形成無論是三,四,六,七或八-員環烷基、四至八-員雜環基、六至十-員芳基或五至十-員雜芳基；

E 為 C(H) 或 C(R)；

L 為 C(H) 、 C(R) 、 $CH_2C(R)$ 或 $C(R)CH_2$ ；

R 、 R' 、 R^2 及 R^3 可為相同或不同，各獨立選自包括 H 、烷基-、烯基-、炔基-、環烷基-、雜烷基-、雜環基-、芳基-、雜芳基-、(環烷基)烷基-、(雜環基)烷基-、芳基-烷基-及雜芳基-烷基-；或者，NRR' 中之 R 與 R' 係互相連接，以致使 NRR' 形成四至八-員雜環基；

且 Y 係選自下列部份基團：



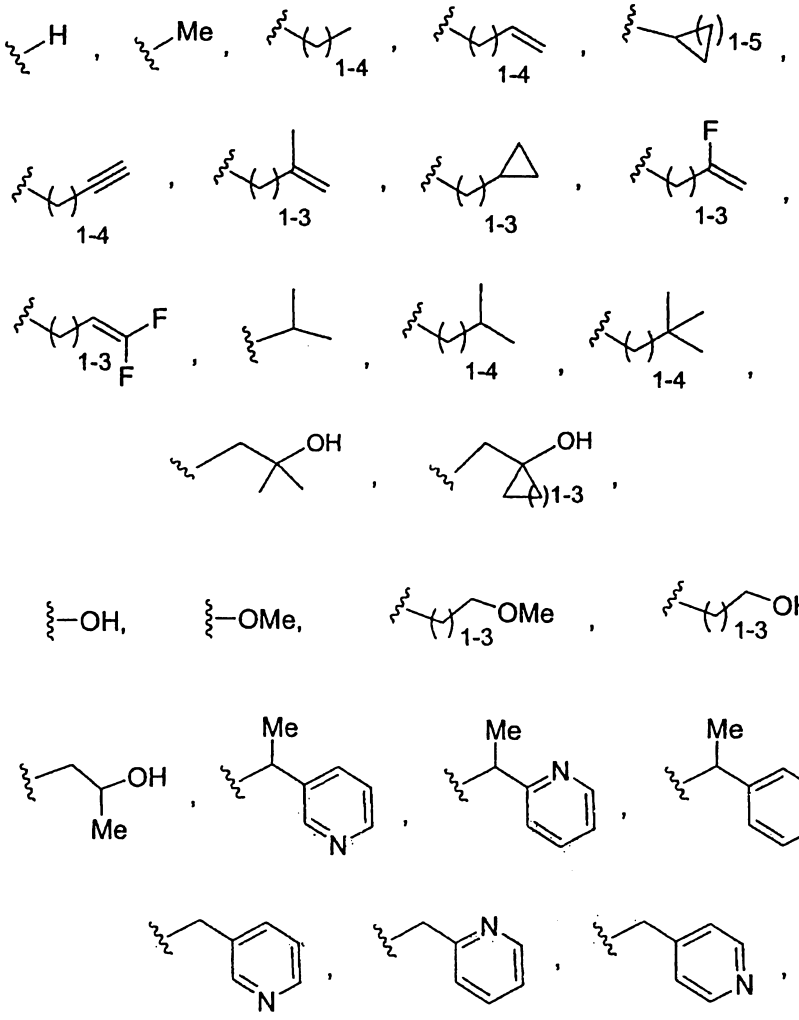
其中 G 為 NH 或 O；且 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 可為相同或不同，各獨立選自包括 H 、烷基、雜烷基、烯基、雜烯基、炔基、雜炔基、環烷基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，或者 R^{15} 與 R^{16} 係互相連接，以形成四至八-員環烷基、雜芳基或雜環基結構，且同樣地，獨立地，R^{17} 與 R^{18} 係互相連接，以形成三至八-員環烷基或雜環基；

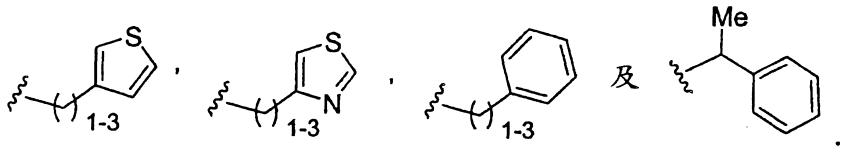
其中各該烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基可為未經取代，或視情況獨立被一或多個部份基團取代，取代基選自包括：羥基、烷氧基、芳氧基、硫基、烷硫基、芳基硫基、胺基、醯胺基、烷胺基、芳胺基、烷基磺醯基、芳基

磺醯基、磺醯胺基、烷基、芳基、雜芳基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、酮基、羧基、烷氧羰基、羧醯胺基、烷氧羰基胺基、烷氧羰基氧基、烷基脲基、芳基脲基、鹵基、氰基及硝基。

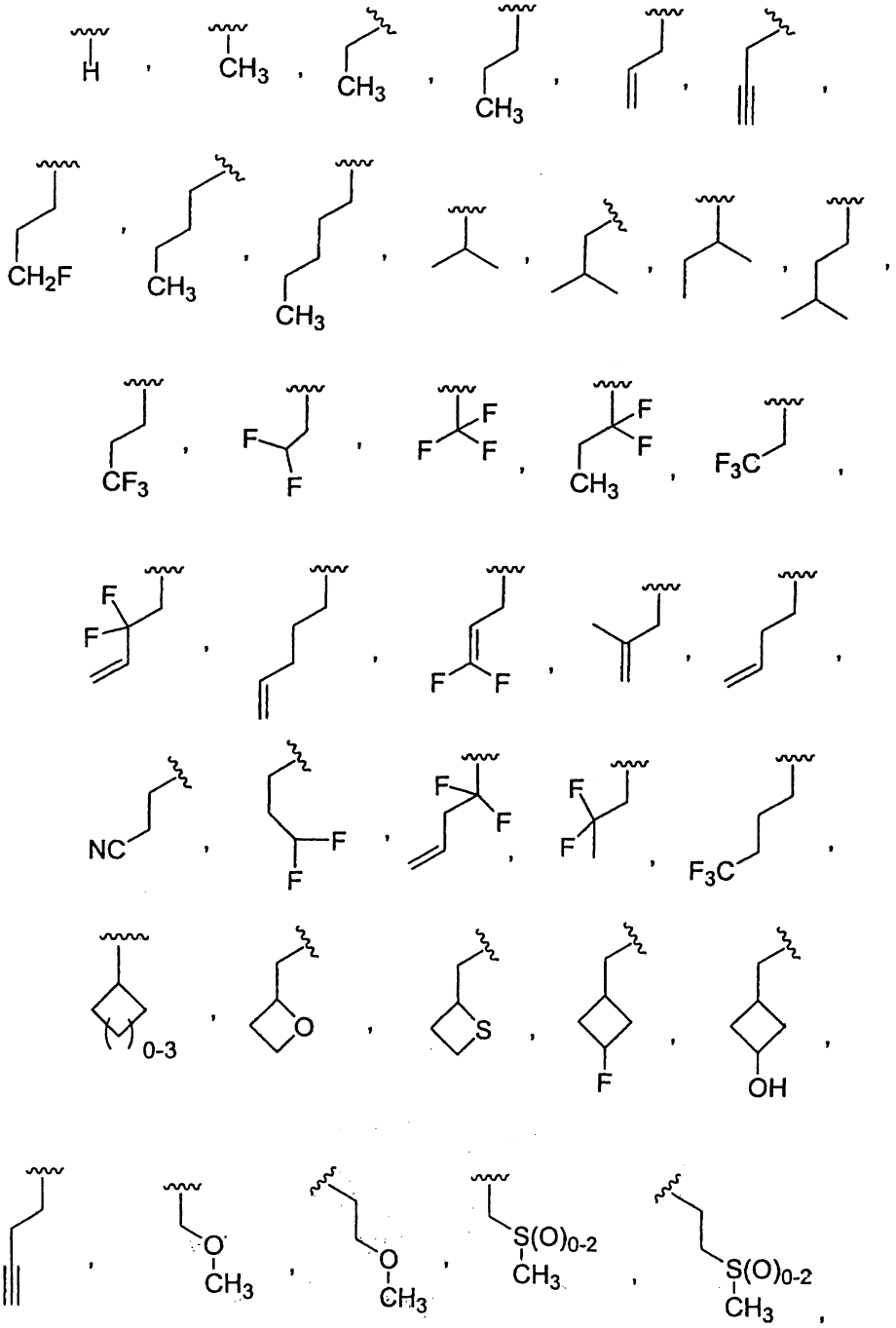
2. 如請求項1之化合物，其中R^1為NR^9R^{10}，且R^9為H，R^{10}為H或R^{14}，其中R^{14}為H、烷基、芳基、雜烷基、雜芳基、環烷基、烷基-芳基、烷基-雜芳基、芳基-烷基、烯基、炔基或雜芳基-烷基。

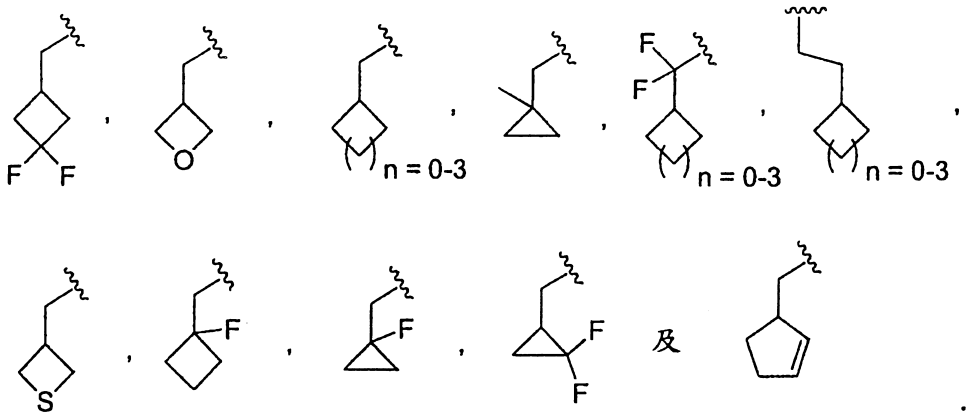
3. 如請求項2之化合物，其中R^{14}係選自包括：



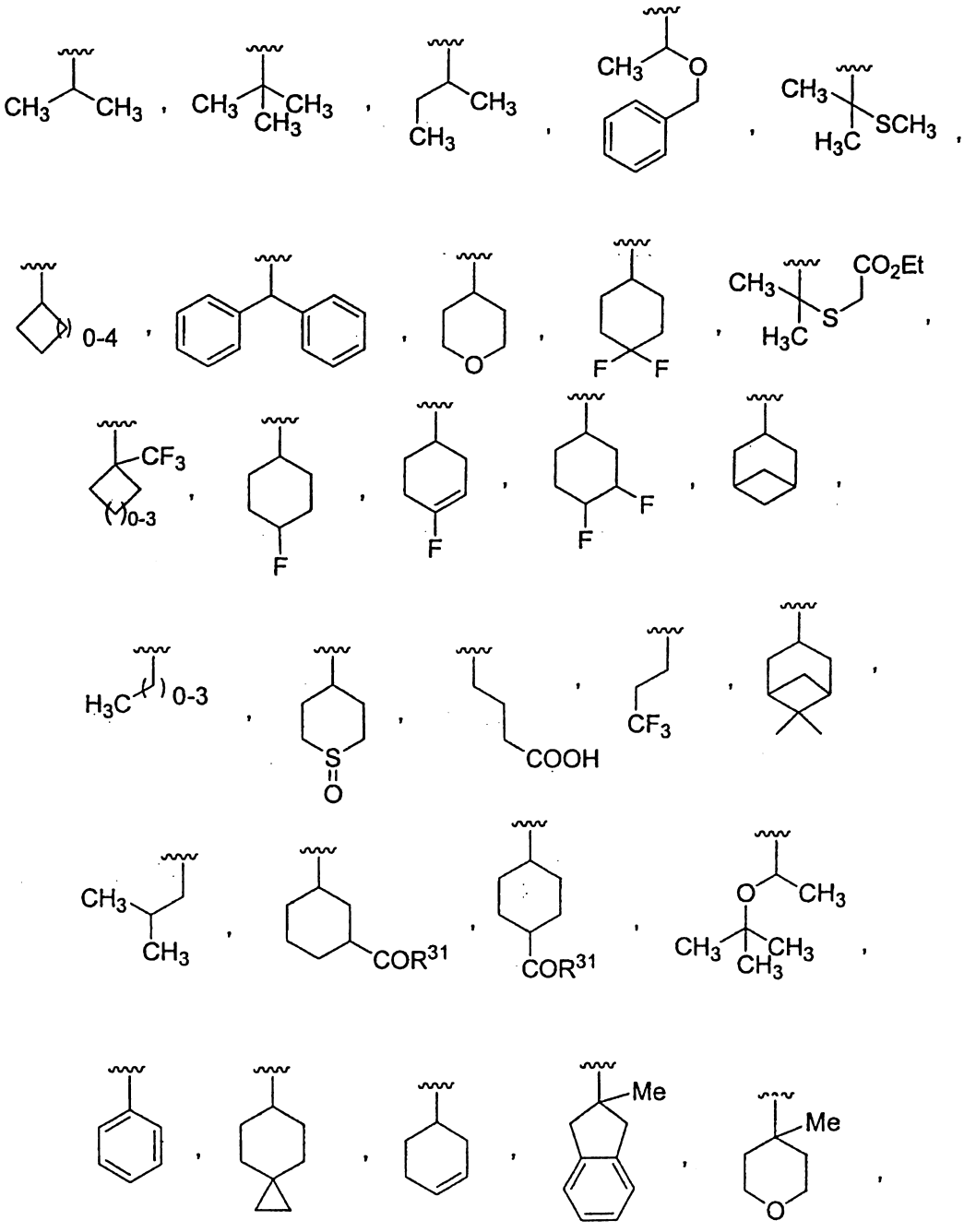


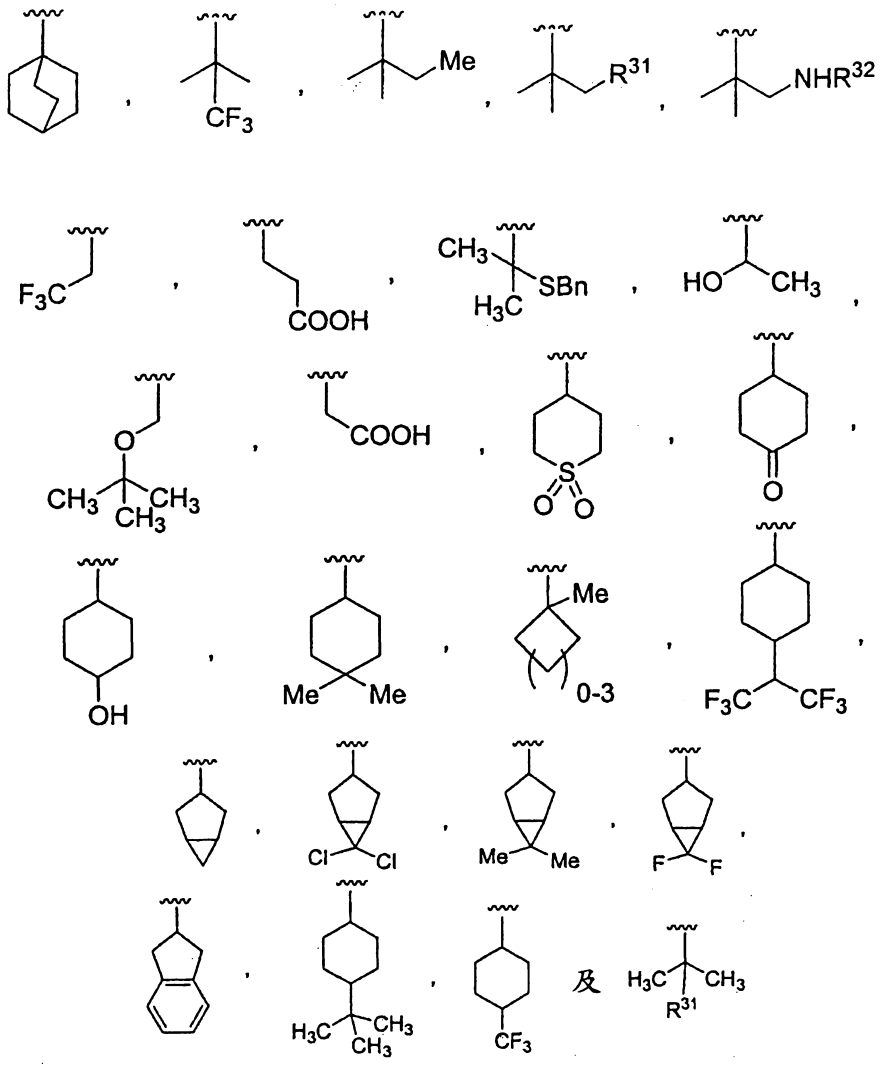
4. 如請求項1之化合物，其中R^2係選自包括下列部份基團：





5. 如請求項1之化合物，其中R^3係選自包括：

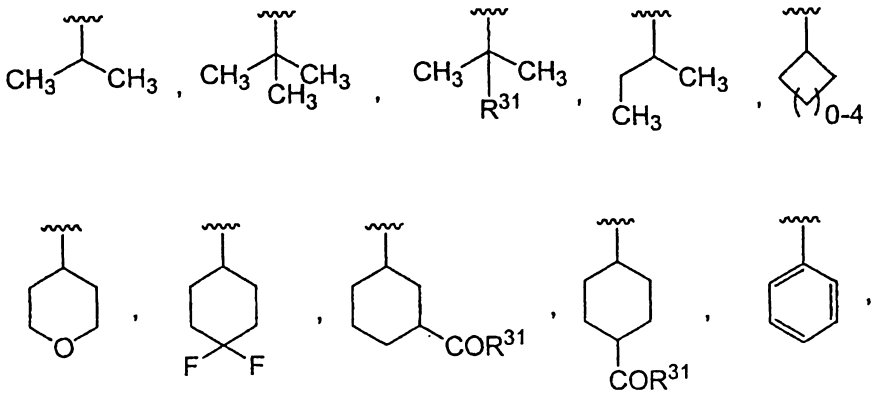


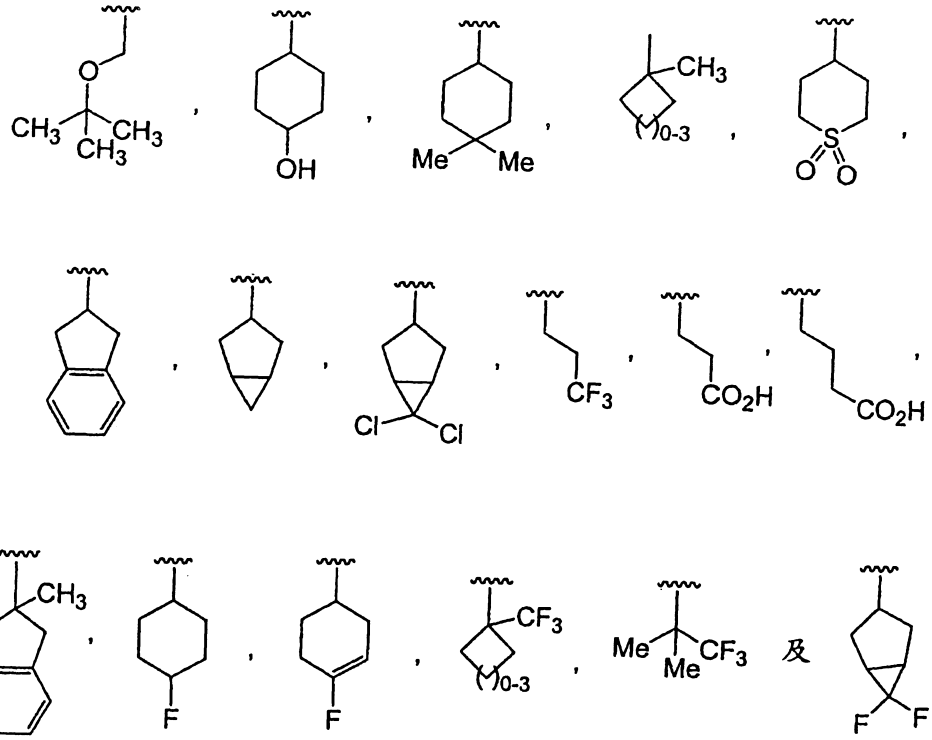


其中 R^{31} 為 OH 或 O-烷基；且

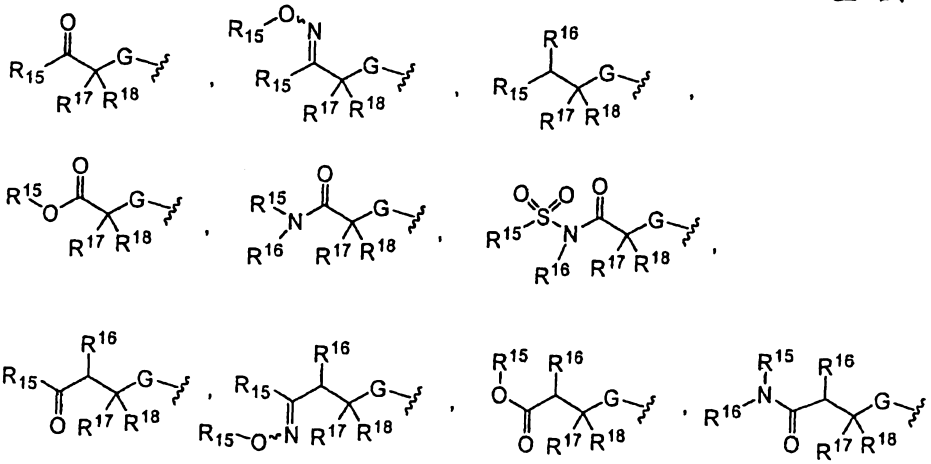
R^{32} 為 H、$C(O)CH_3$、C(O)OtBu 或 C(O)N(H)tBu。

6. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 係選自包括下列部份基團：



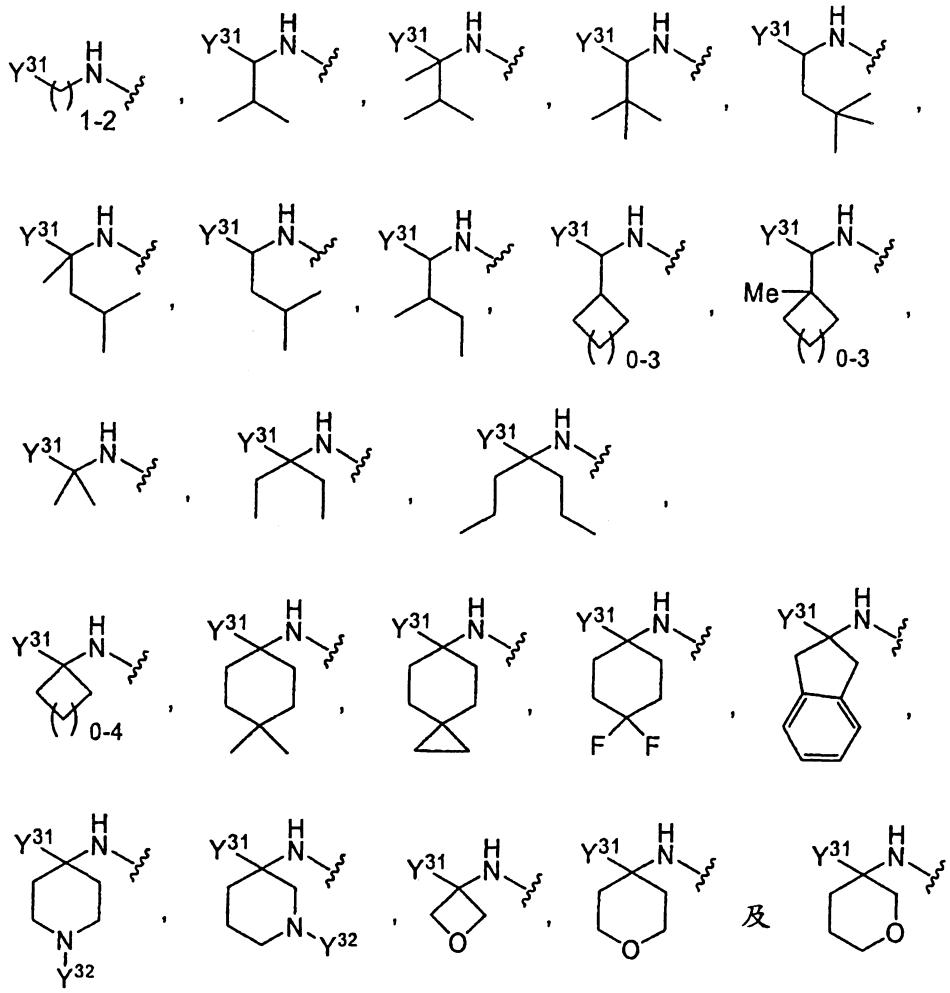


7. 如請求項1之化合物，其中Y係選自下列部份基團：

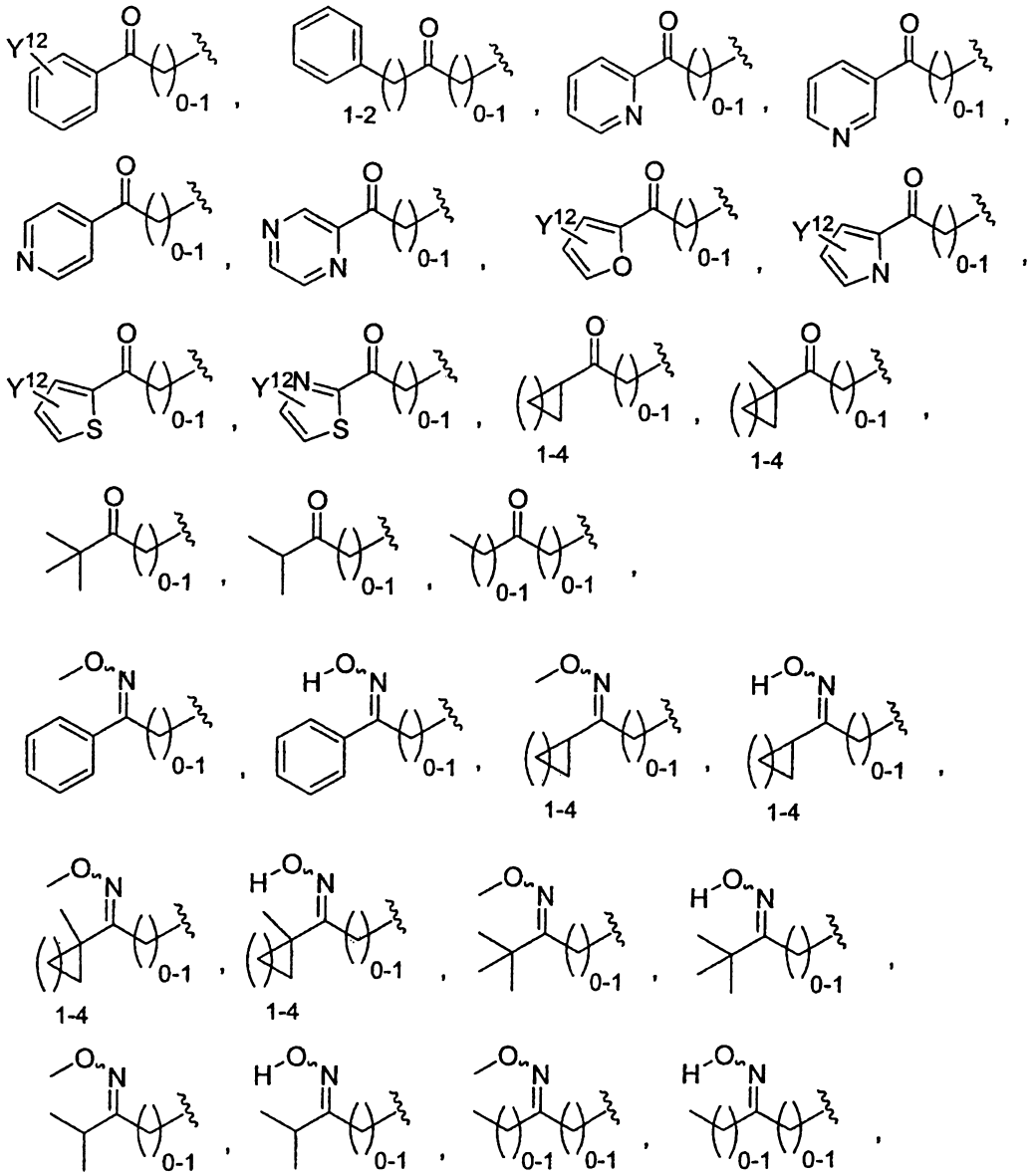


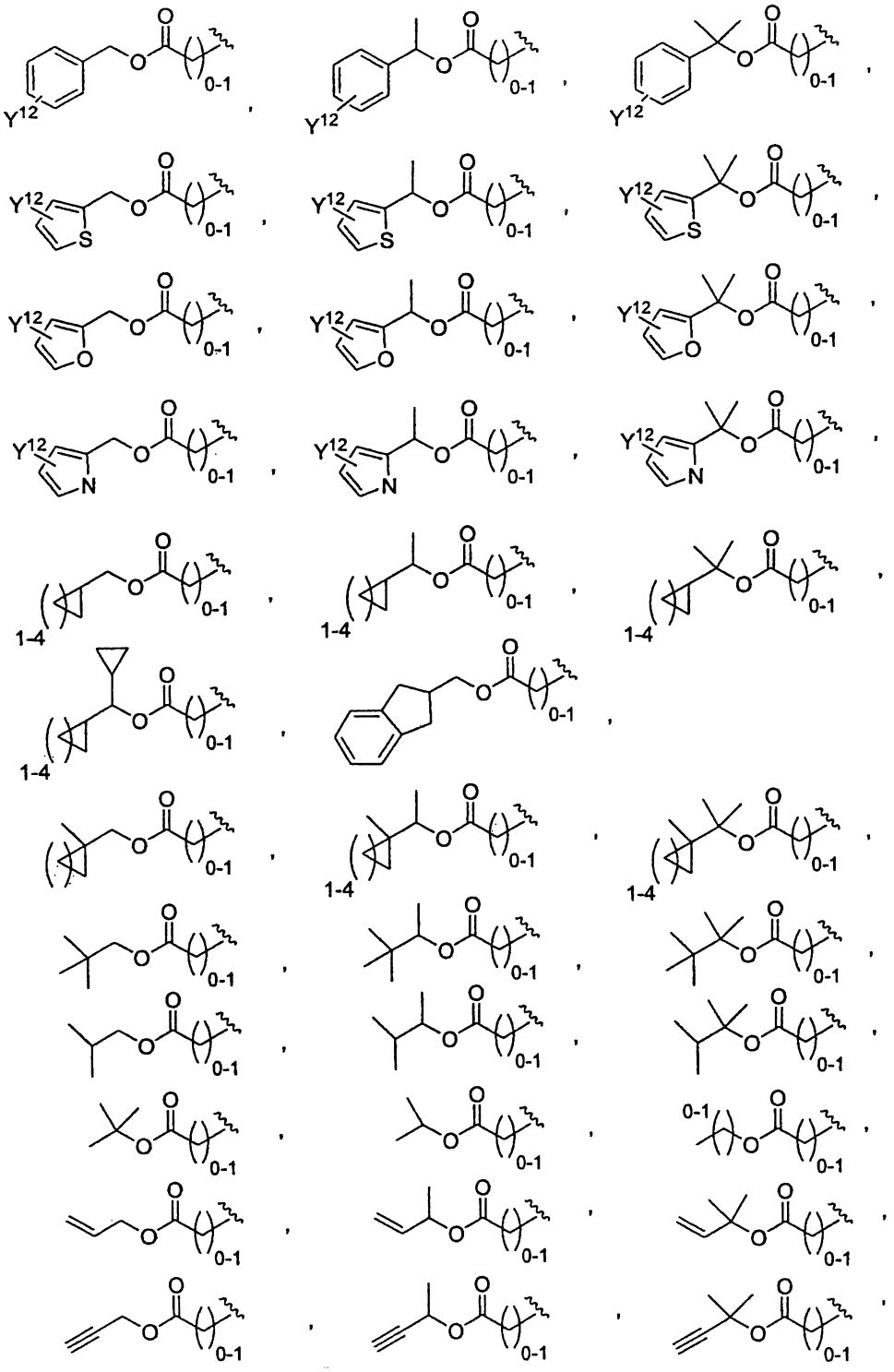
其中G為NH；且R^{15}、R^{16}、R^{17}及R^{18}均如請求項1中之定義。

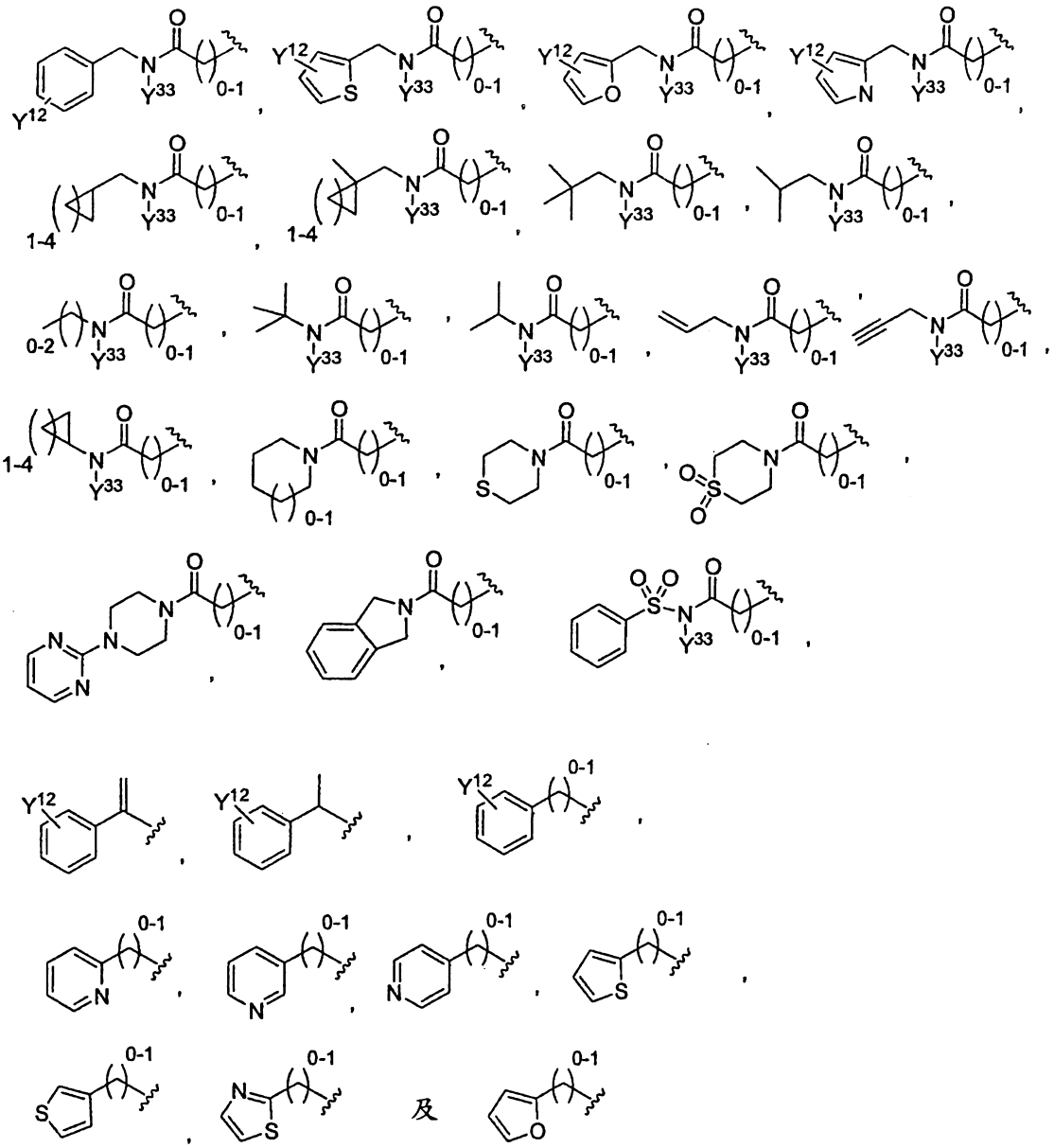
8. 如請求項7之化合物，其中Y係選自包括：



其中Y^{31}係選自包括：

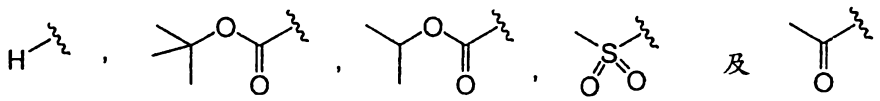




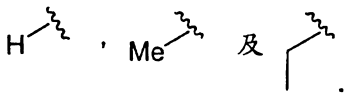


及

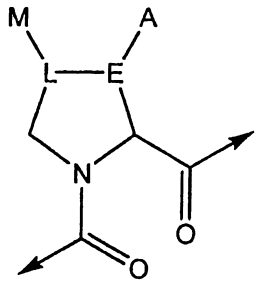
Y^{32}係選自包括：



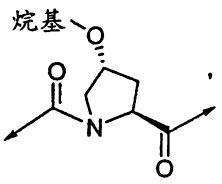
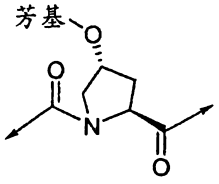
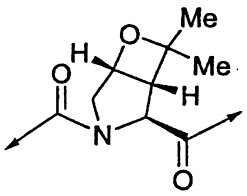
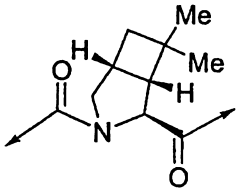
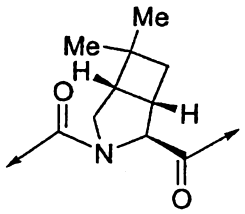
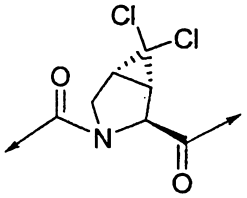
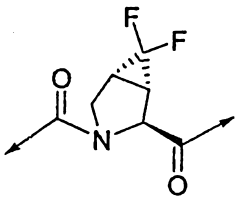
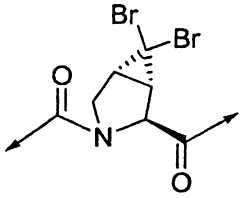
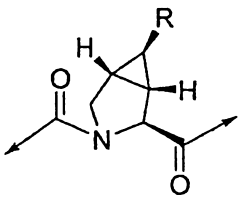
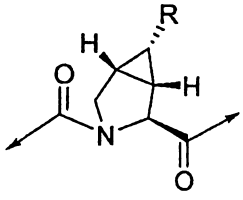
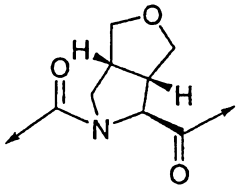
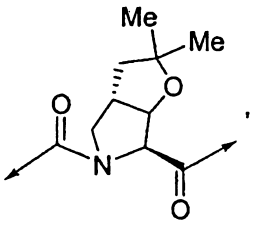
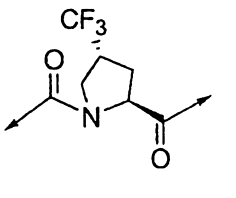
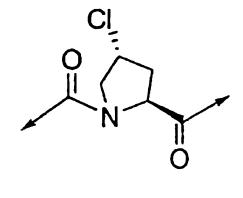
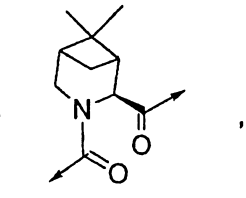
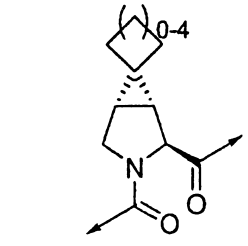
且Y^{12}係選自包括H、CO_2H、CO_2Me、OMe、F、Cl、Br、NH_2、$N(H)S(O_2)CH_3$、$N(H)C(O)CH_3$、NO_2、NMe_2、$S(O_2)NH_2$、CF_3、Me、OH、OCF_3及$C(O)NH_2$，且Y^{33}係選自包括：

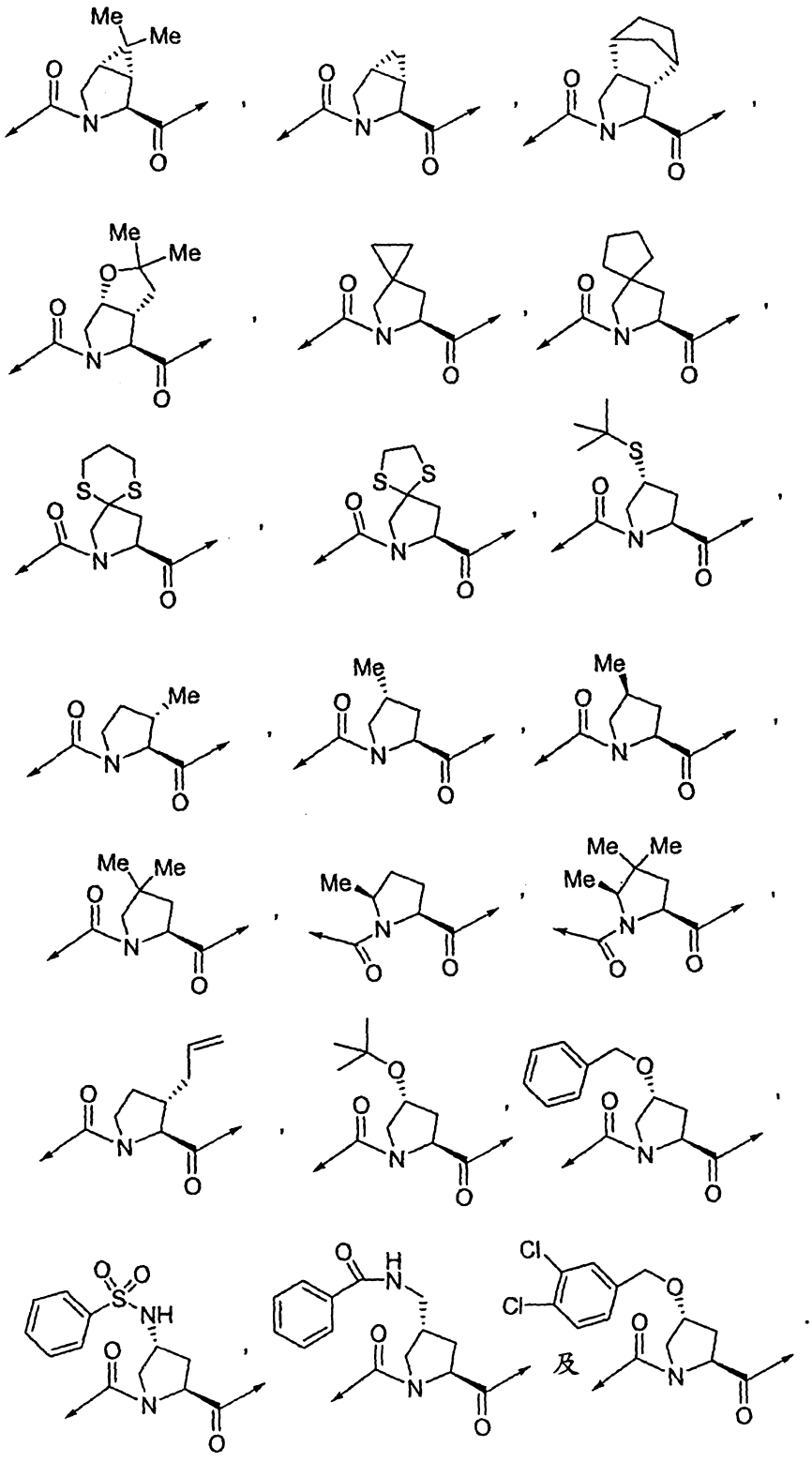


9. 如請求項1之化合物，其中部份基團：

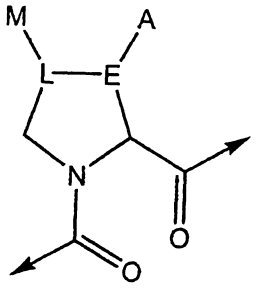


係選自下列結構：

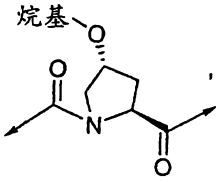

















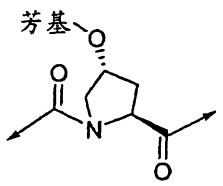


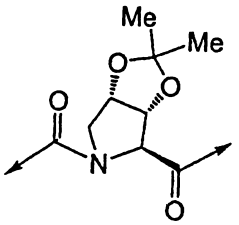
10. 如請求項9之化合物，其中部份基團：

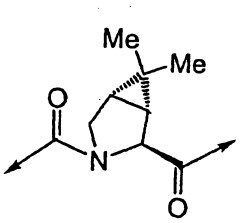

M
A
L
E
N
O
O

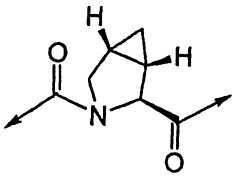
係選自下列結構：

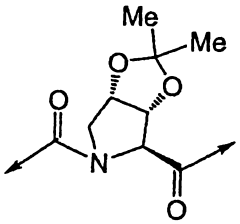

烷基
O
O
N
O

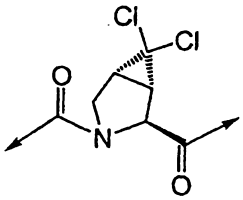

芳基
O
O
N
O

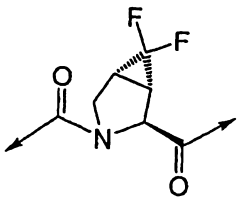

Me
Me
O
O
O
N
O

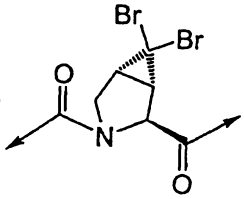

Me
Me
O
N
O

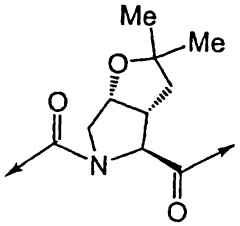

H
H
O
N
O

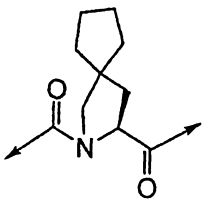

Me
Me
O
O
O
N
O

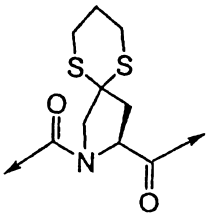

Cl
Cl
O
N
O

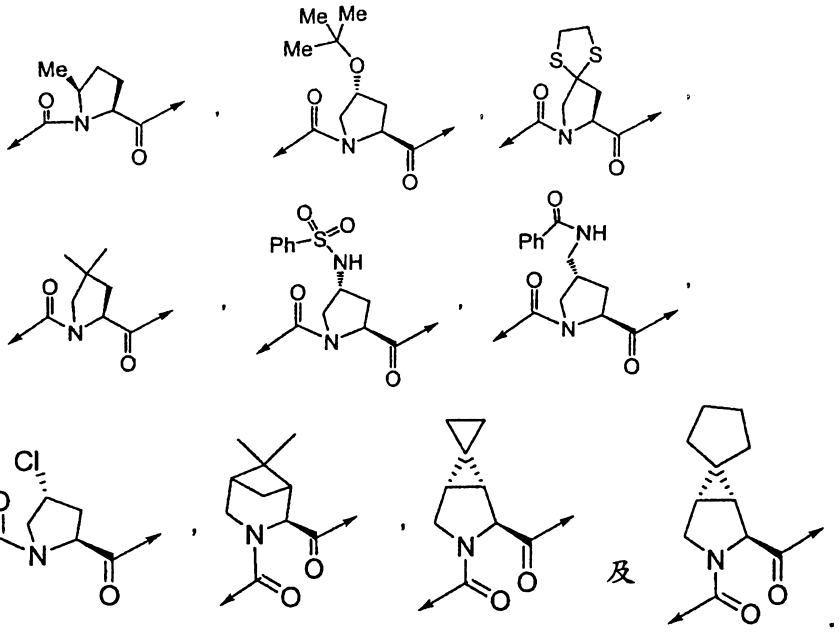

F
F
O
N
O


Br
Br
O
N
O

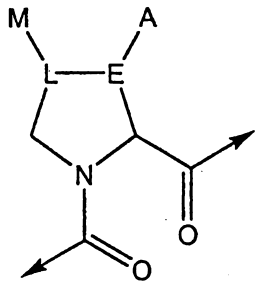

Me
Me
O
O
N
O


O
N
O

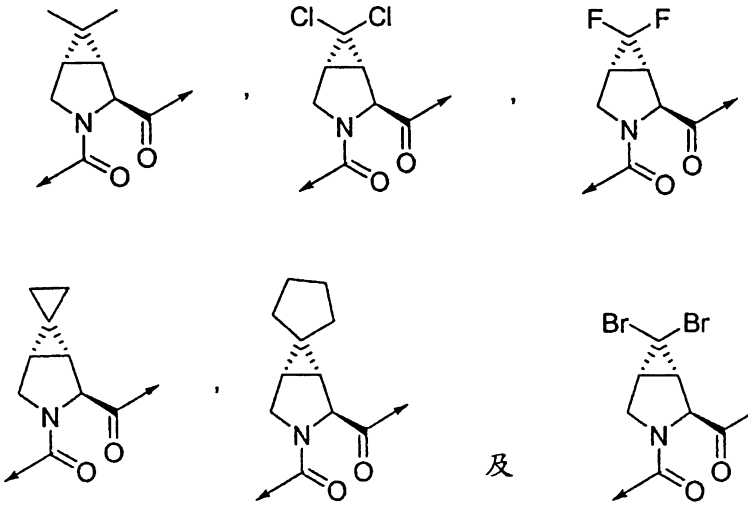

S
S
O
N
O



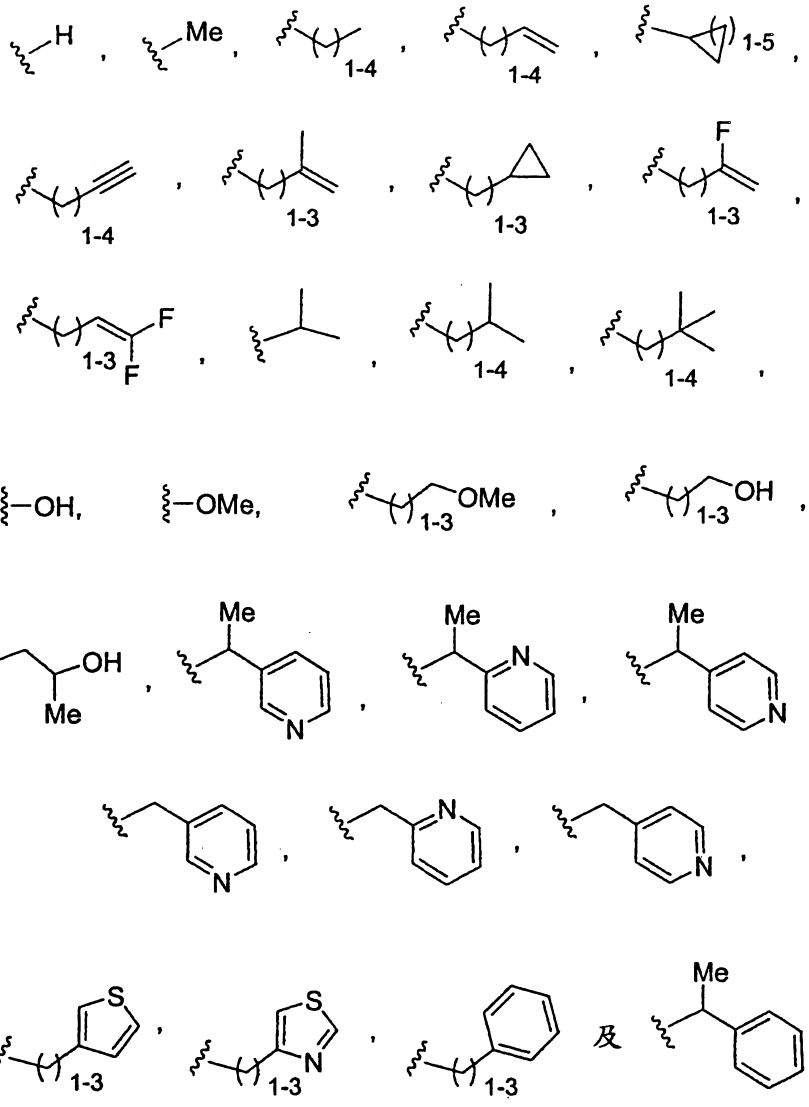
11. 如請求項10之化合物，其中部份基團：



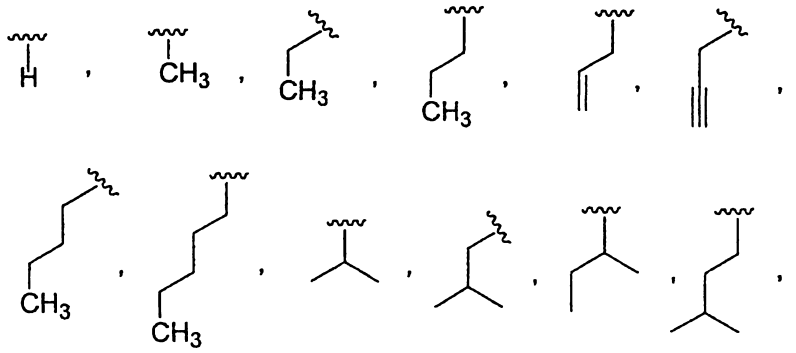
係選自下列結構：

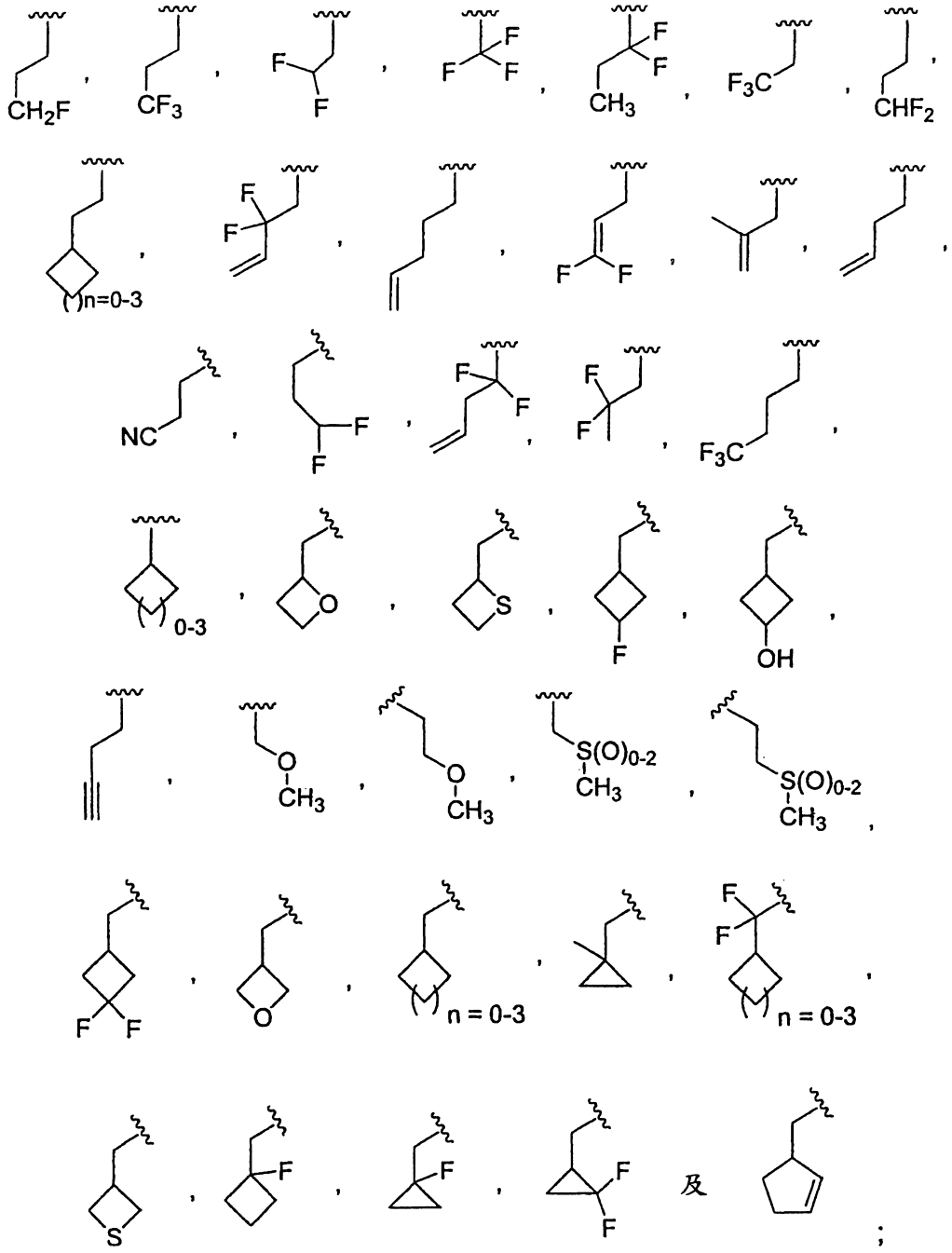


12. 如請求項1之化合物，R^1為NHR^{14}，其中R^{14}係選自包括：

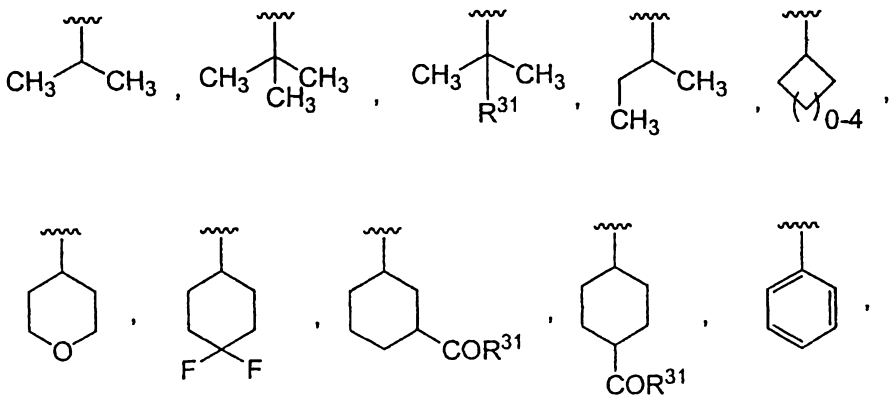


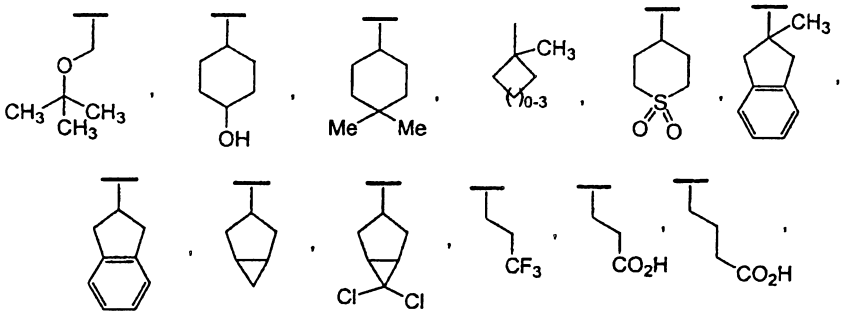
R^2係選自包括下列部份基團：

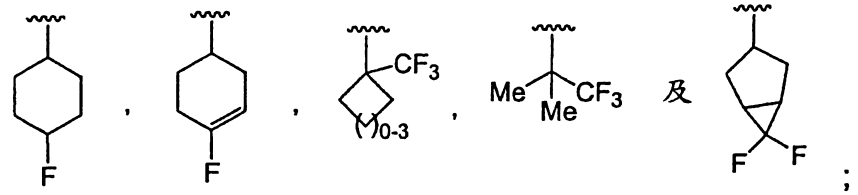




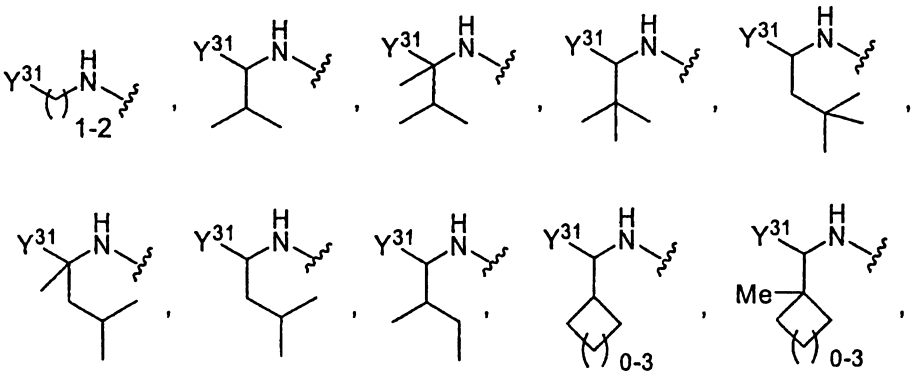
R[3]係選自包括下列部份基團：

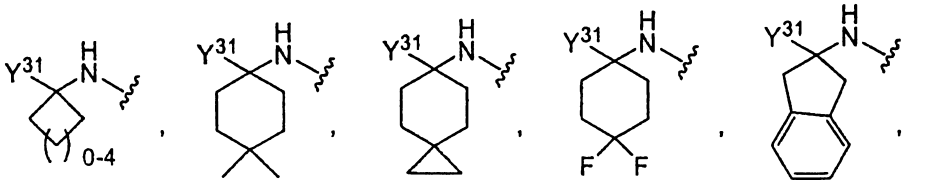


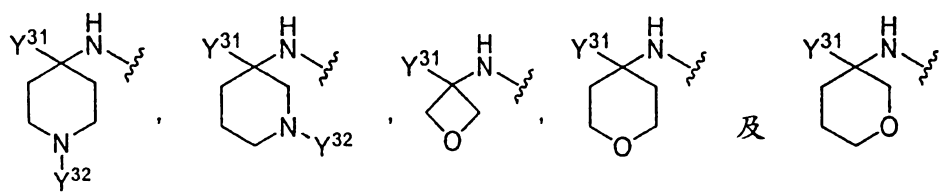




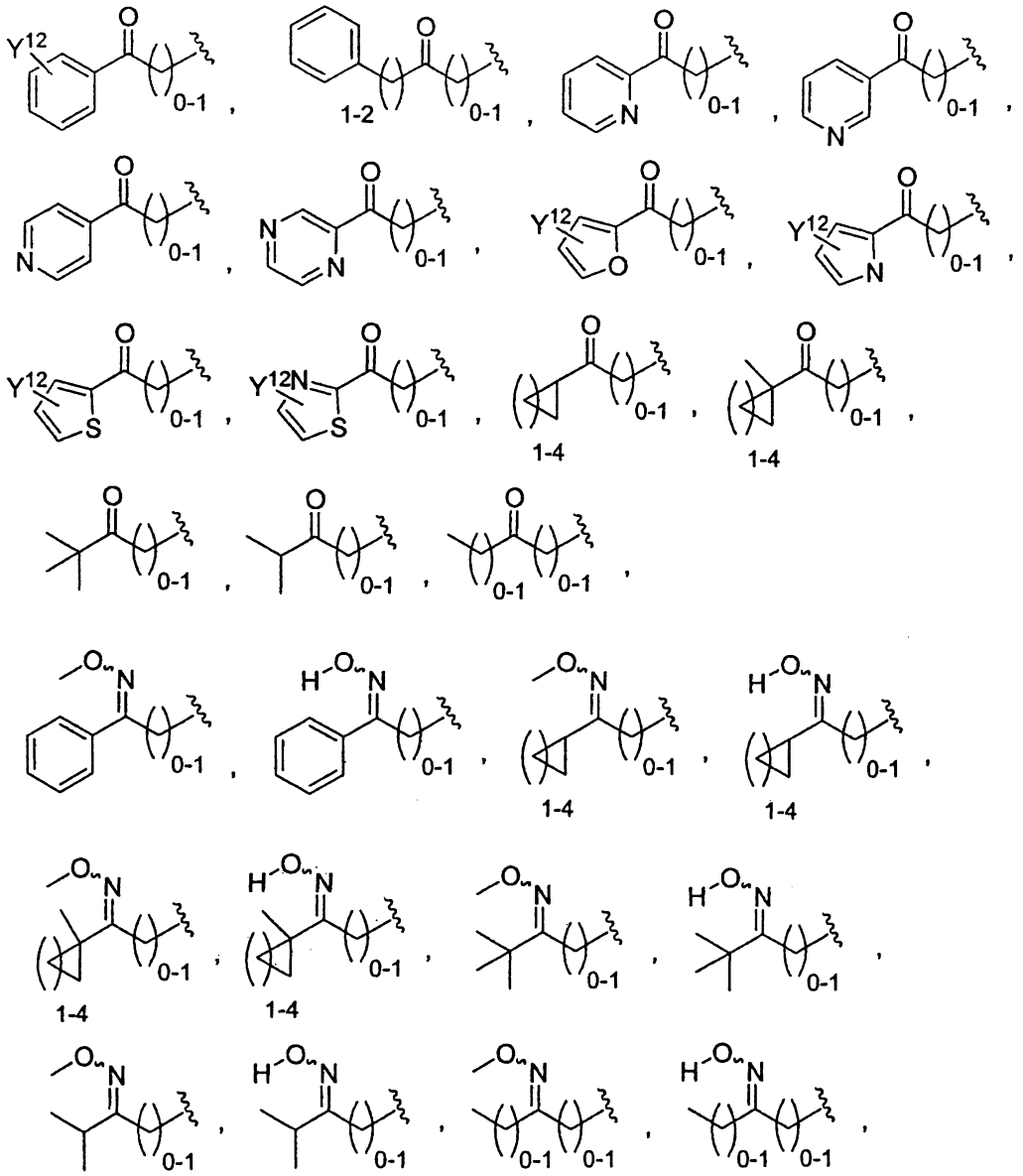
Y係選自包括：

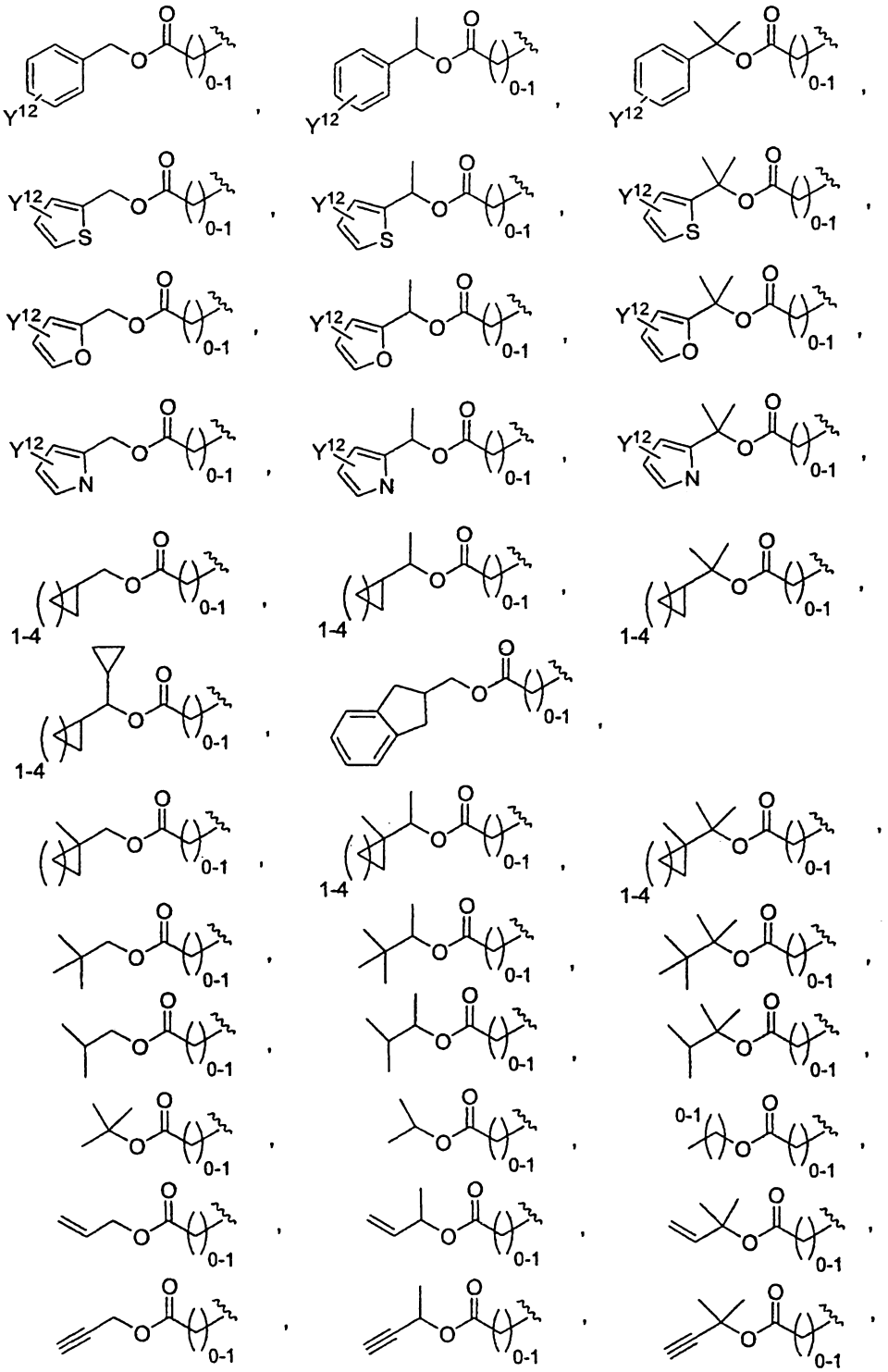


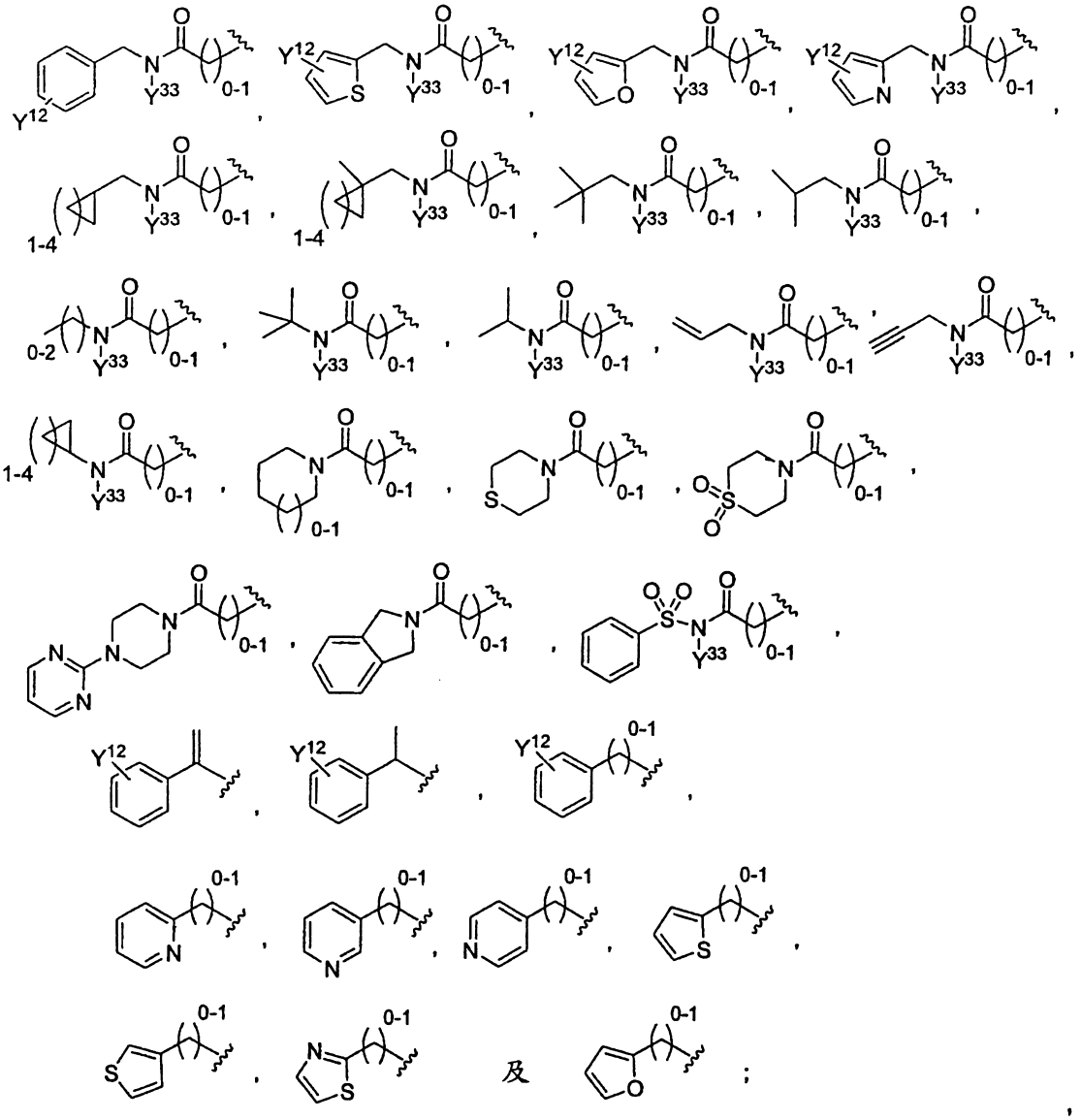




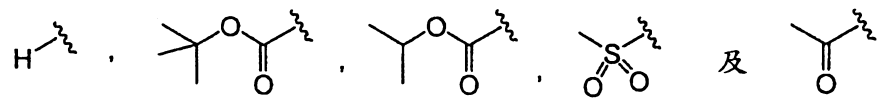
Y^{31}係選自包括：



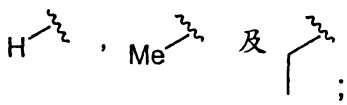




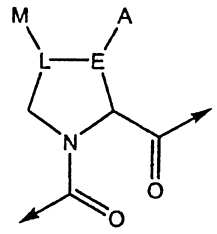
Y^{32}係選自包括：



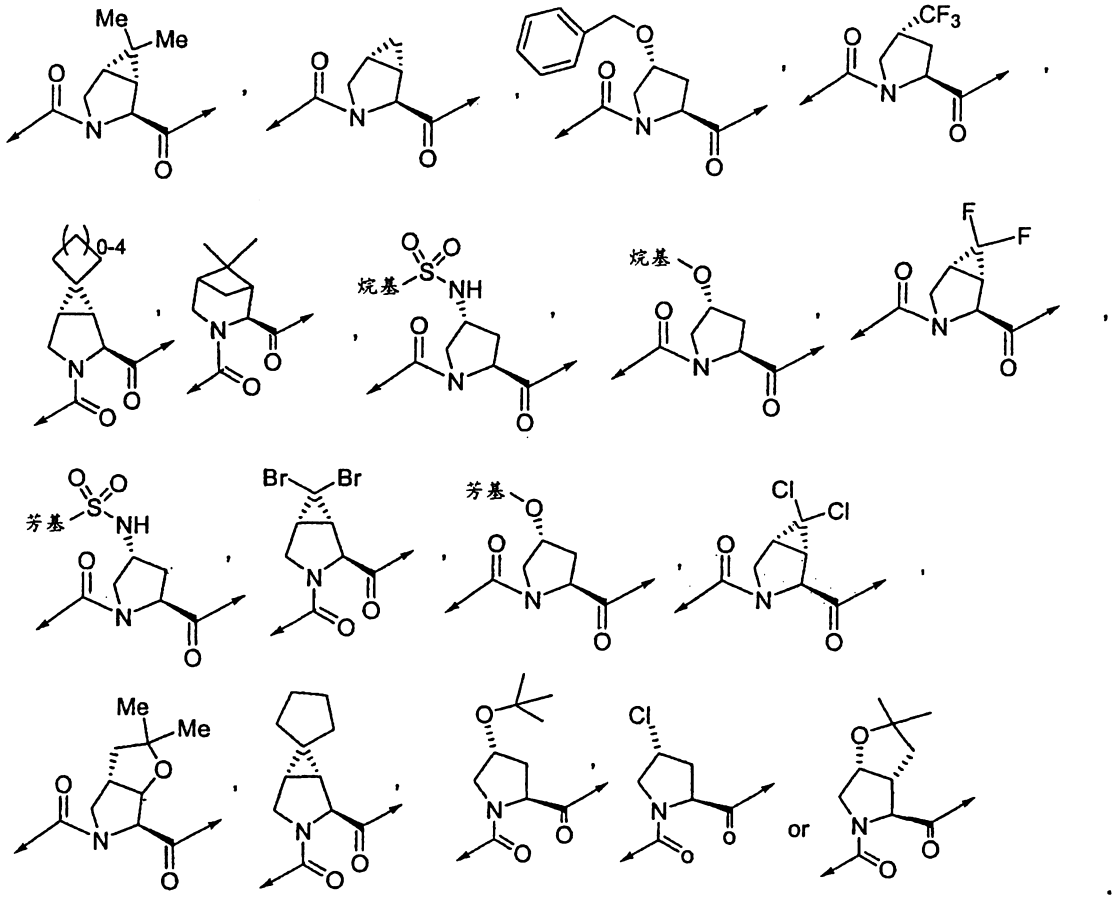
且Y^{12}係選自包括H、CO_2H、CO_2Me、OMe、F、Cl、Br、NH_2、$N(H)S(O_2)CH_3$、$N(H)C(O)CH_3$、NO_2、NMe_2、$S(O_2)NH_2$、CF_3、Me、OH、OCF_3及$C(O)NH_2$，且Y^{33}係選自包括：



且部份基團：



係為：



13. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1之化合物作為活性成份。

14. 如請求項13之醫藥組合物，其係用於治療與HCV有關聯之病症。

15. 如請求項14之醫藥組合物，其另外包含至少一種藥學上可接受之載劑。

16. 如請求項15之醫藥組合物，其另外含有至少一種抗病毒劑。

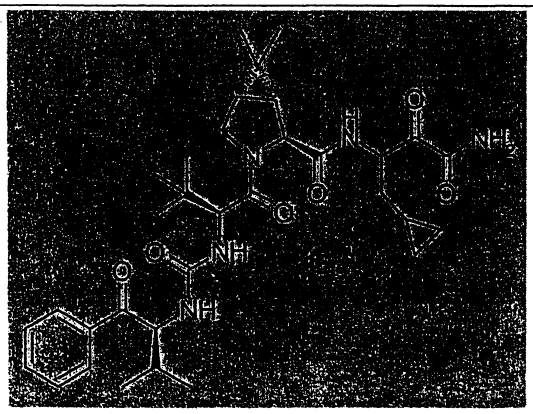
17. 如請求項16之醫藥組合物，其另外含有至少一種干擾素。

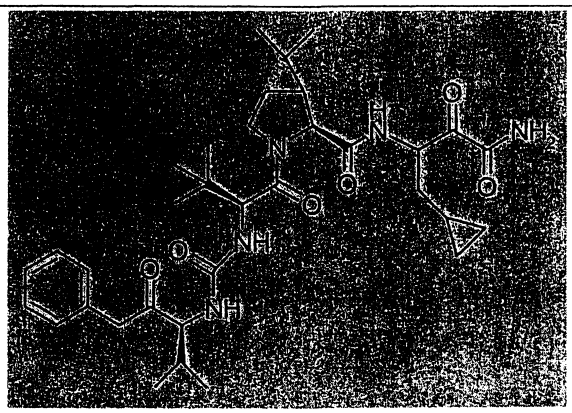
18. 如請求項17之醫藥組合物，其中該至少一種抗病毒劑為三唑核苷，而該至少一種干擾素為α-干擾素或經PEG化之干擾素。

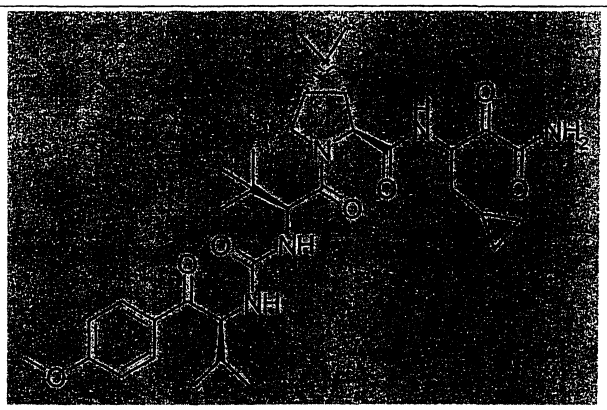
19. 一種如請求項1之化合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療與HCV有關聯之病症。

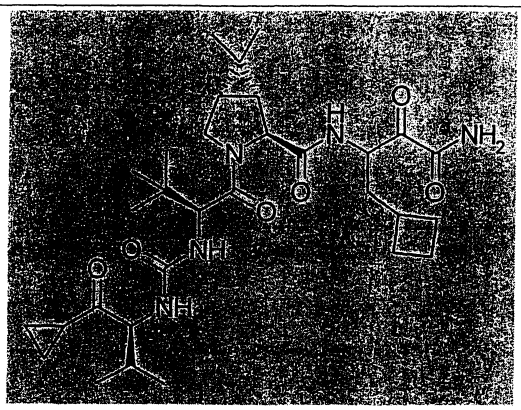
20. 一種製備用於治療與HCV有關聯病症之醫藥組合物之方法，該方法包括使至少一種如請求項1之化合物與至少一種藥學上可接受之載劑密切物理接觸。

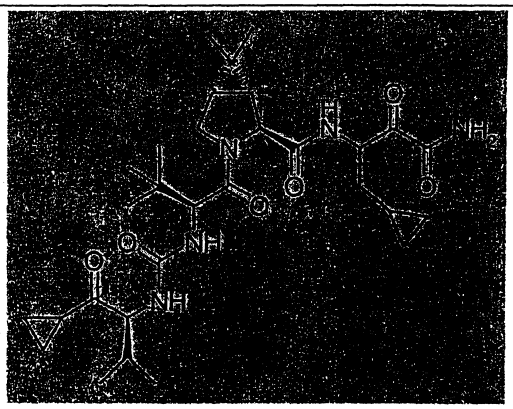
21. 一種顯示HCV蛋白酶抑制活性之化合物，或該化合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物及外消旋物，或該化合物之藥學上可接受之鹽、溶劑合物或酯，該化合物為選自下文所列示結構之化合物：

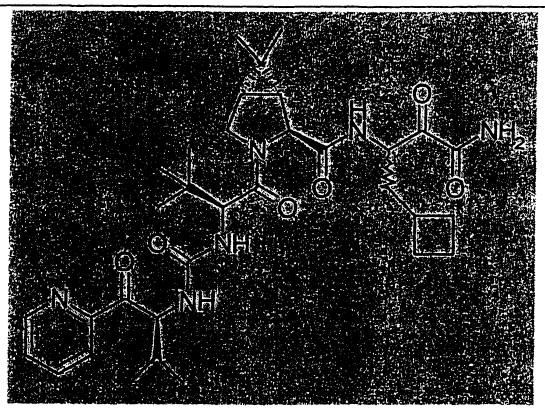


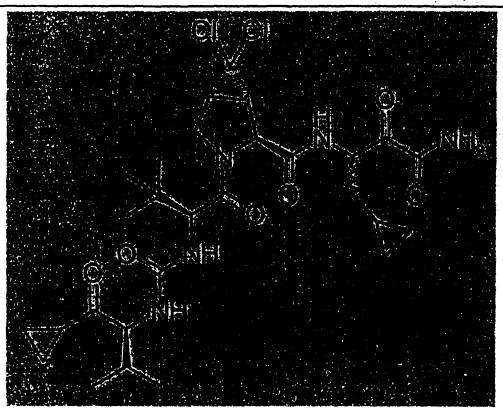


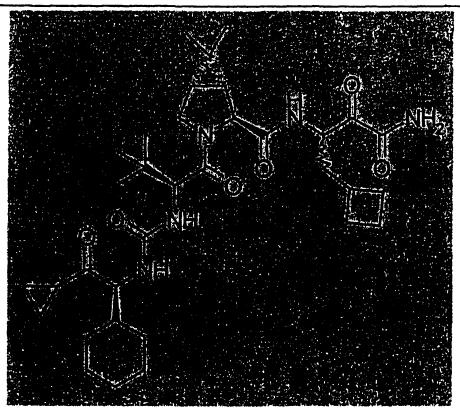


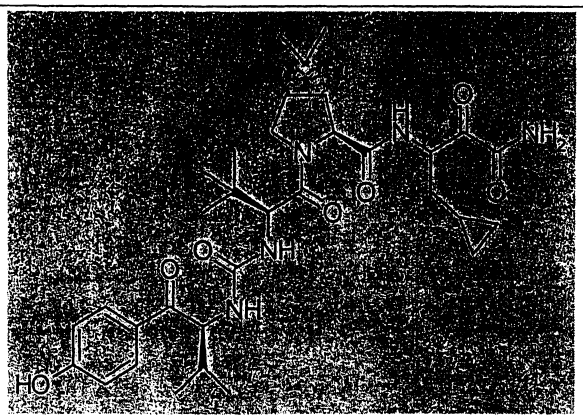


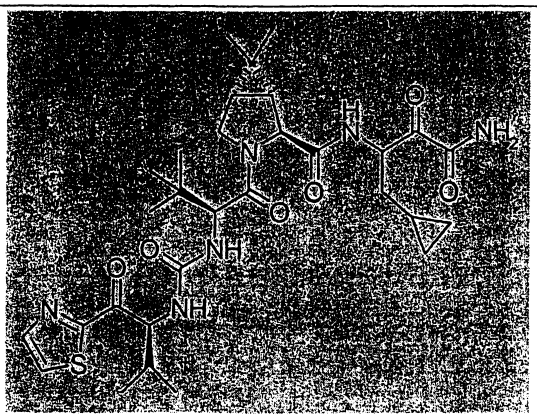


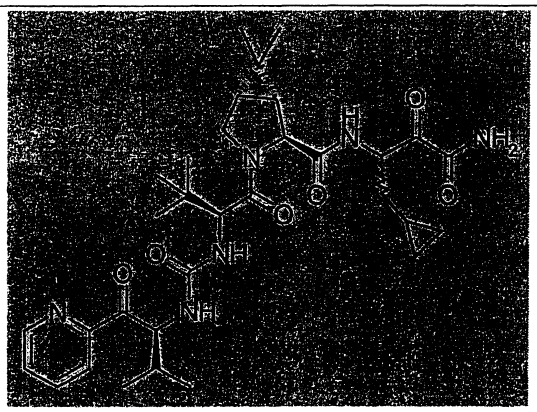


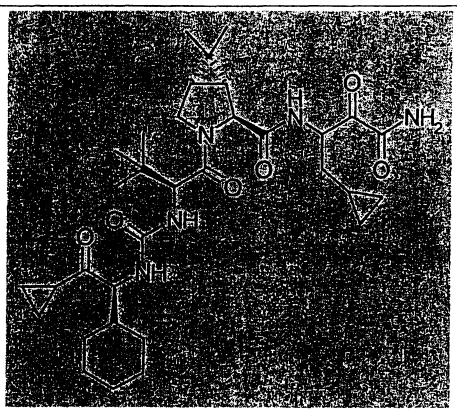


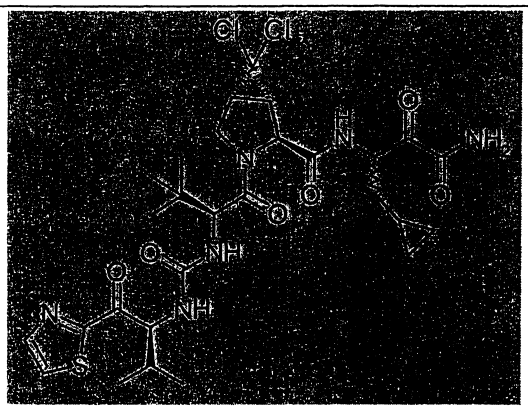


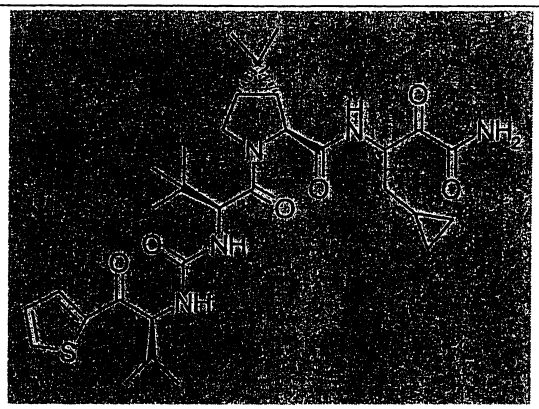


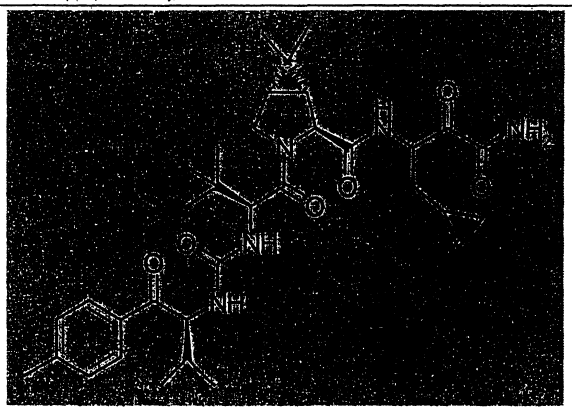


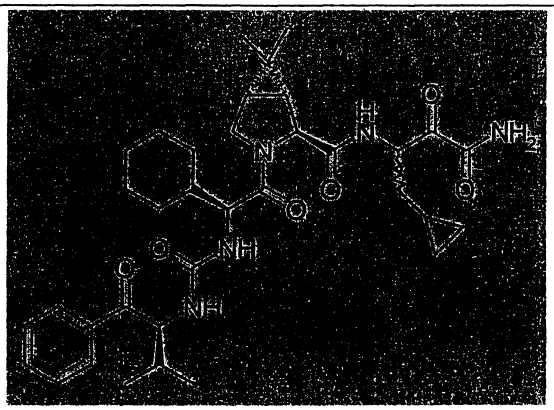


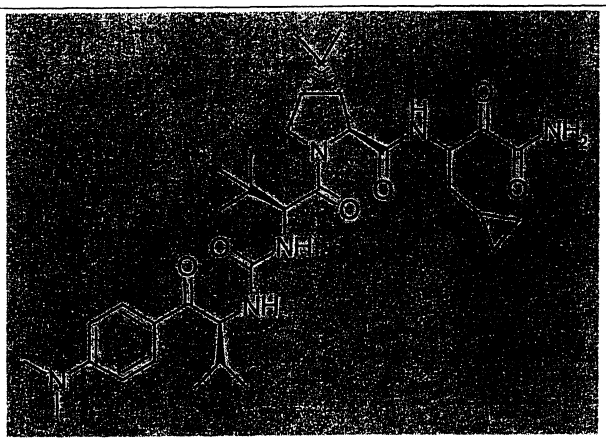


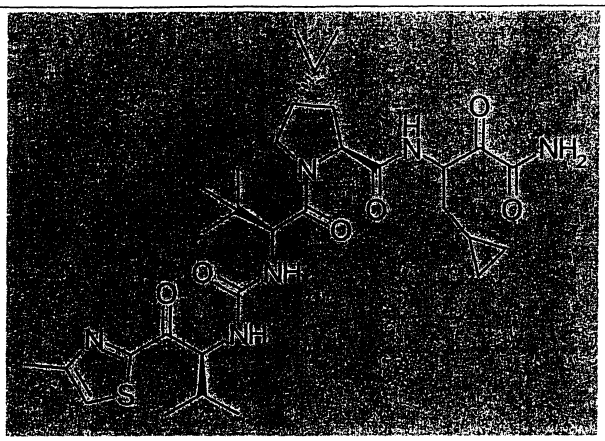


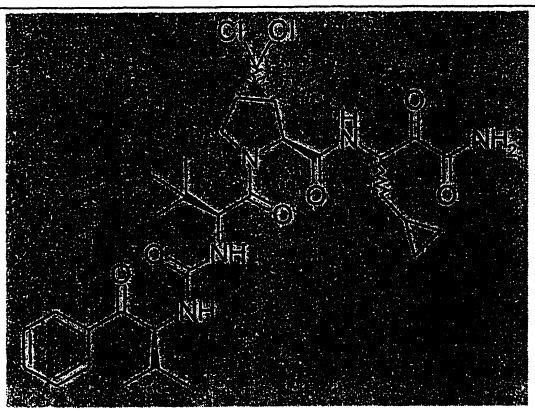


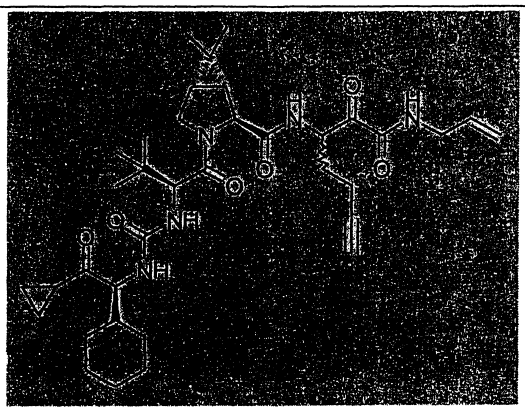


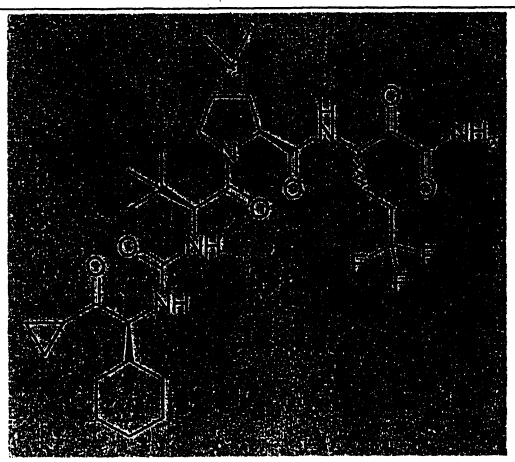


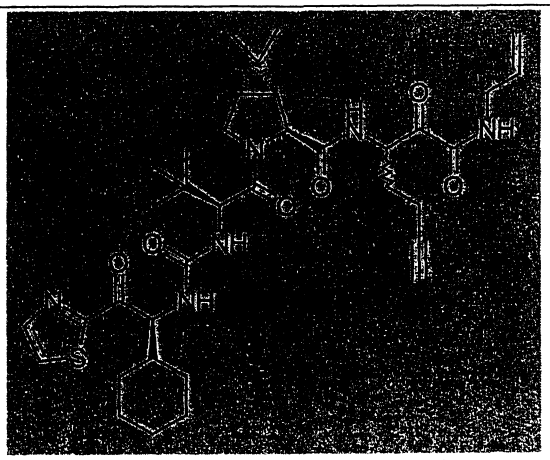


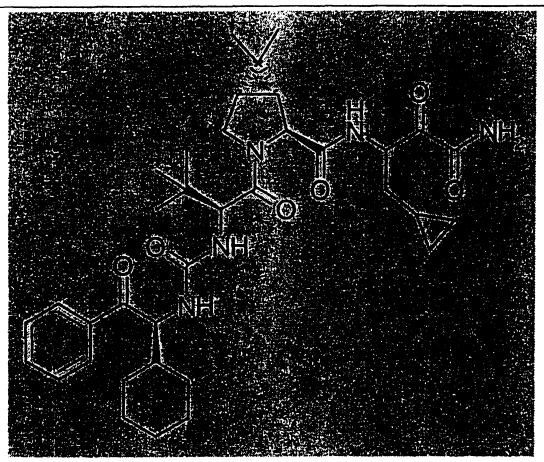


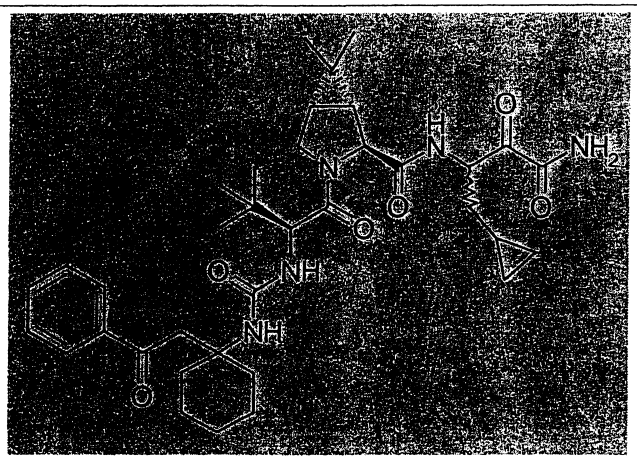


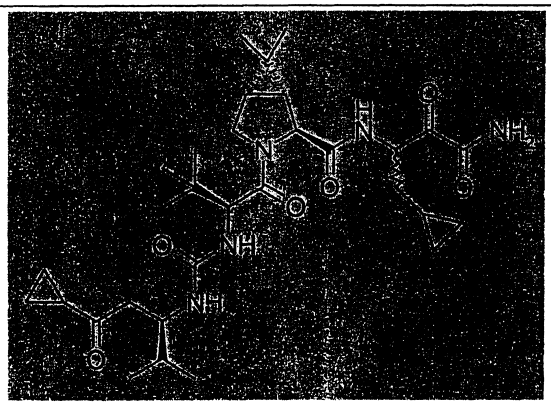


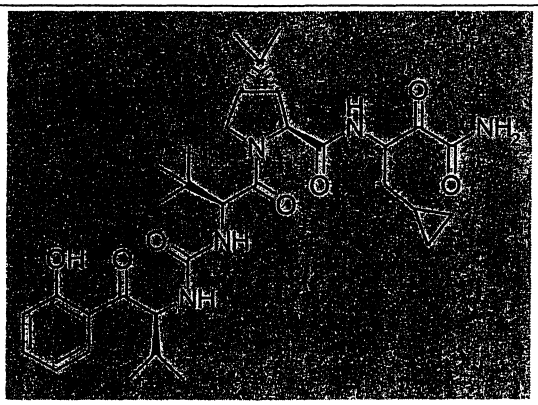


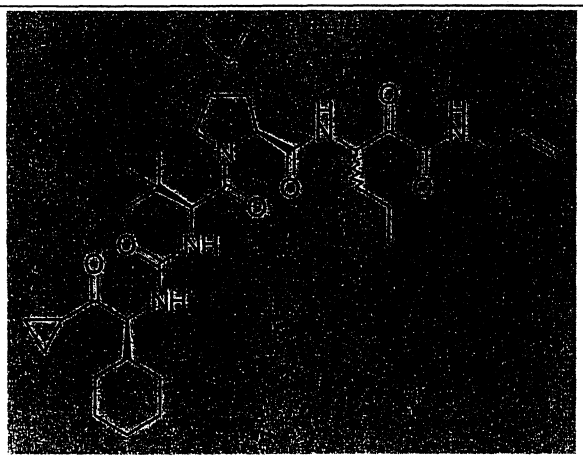


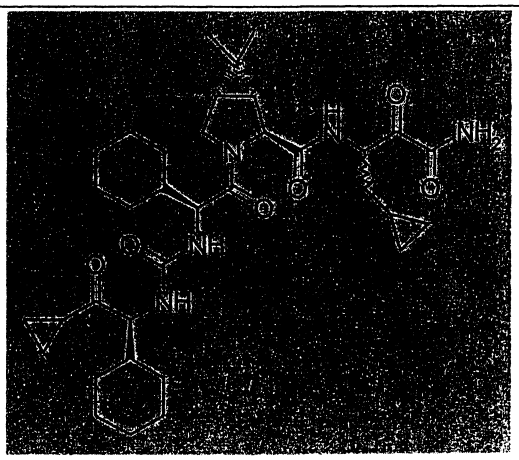


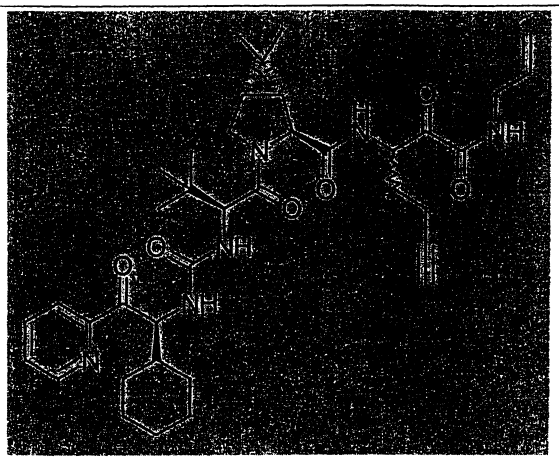


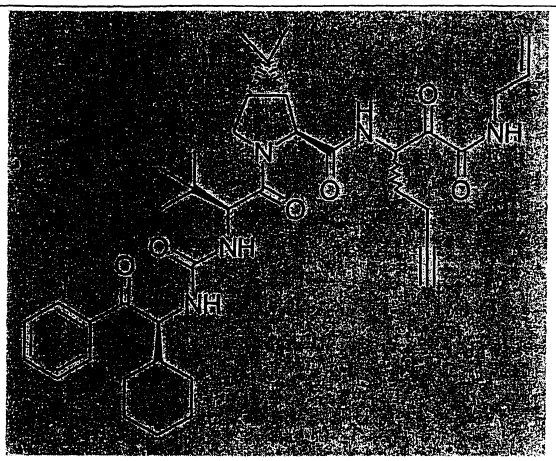


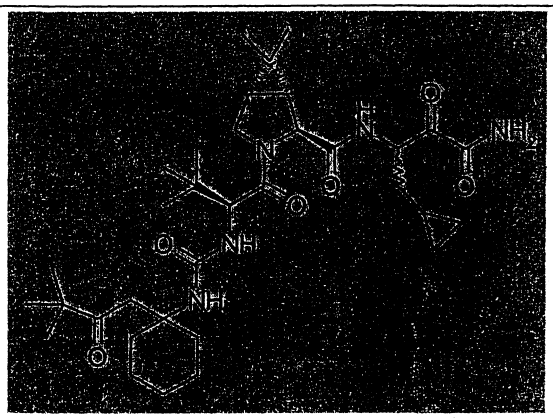


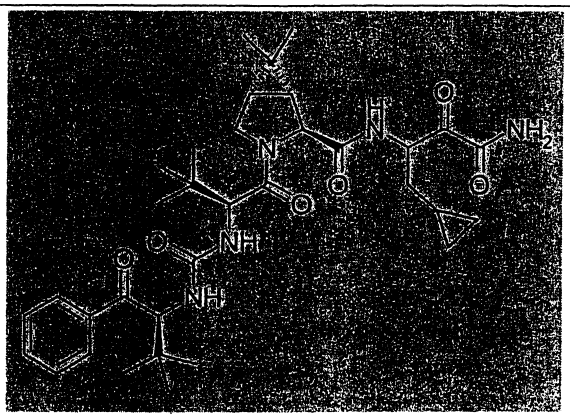


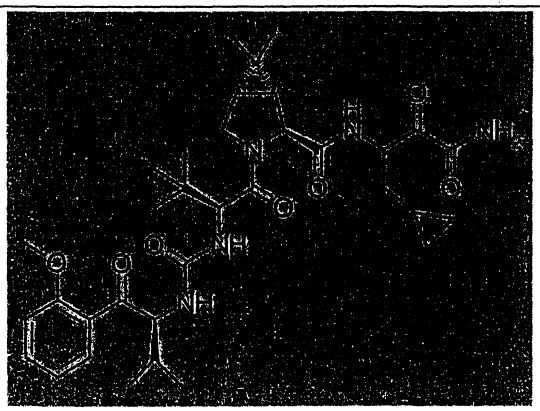


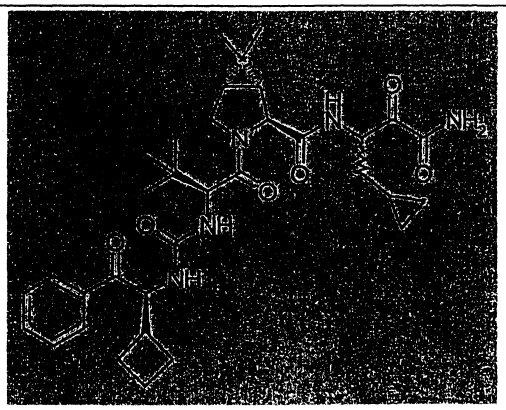


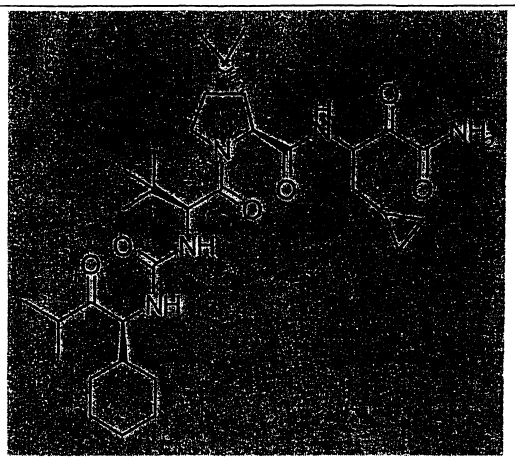


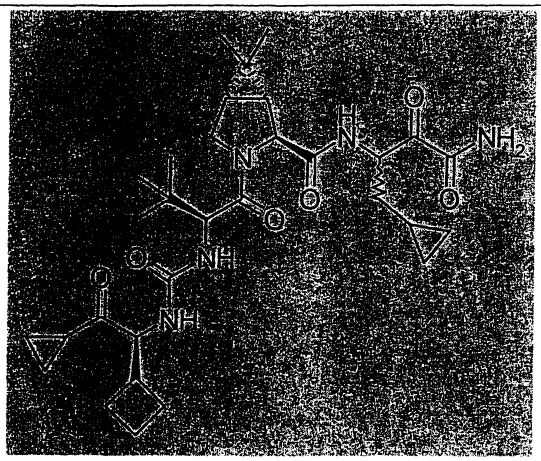


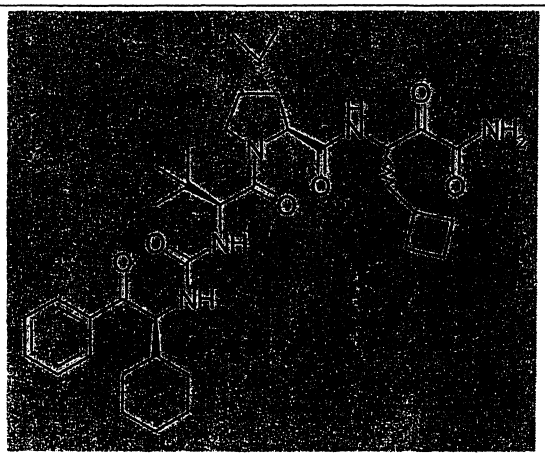


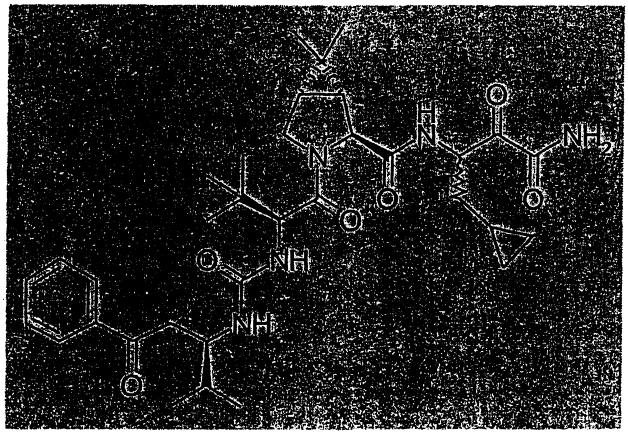


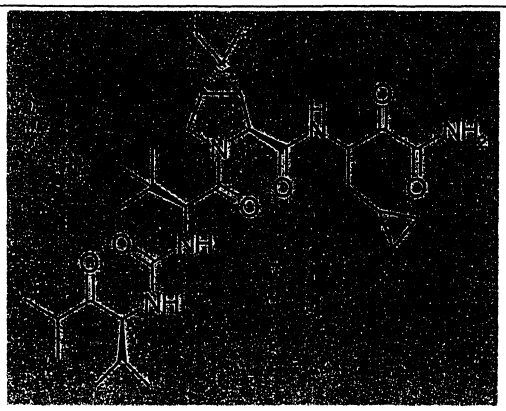


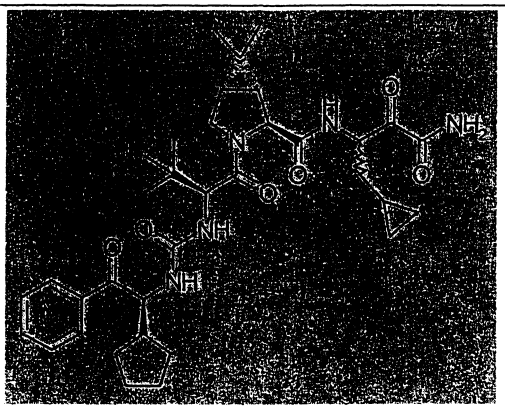


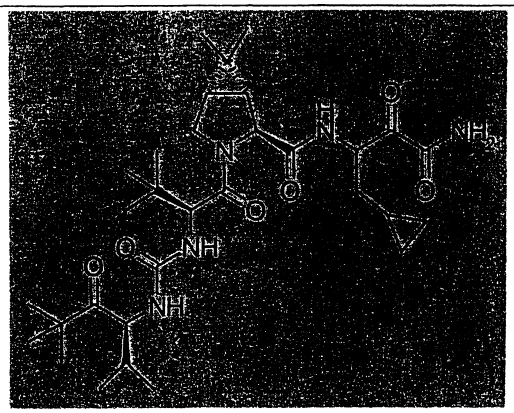


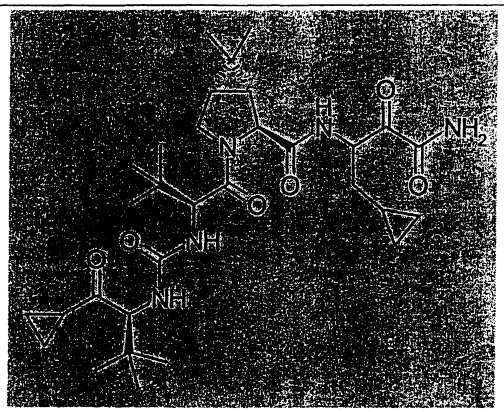


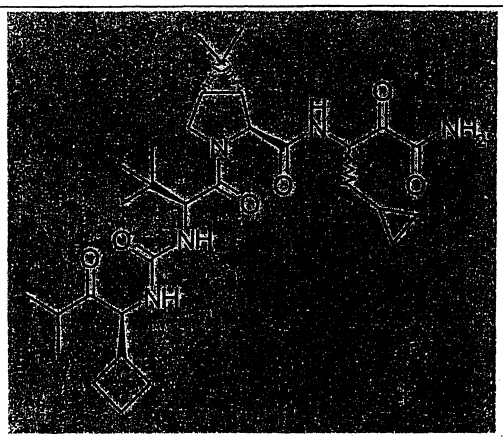


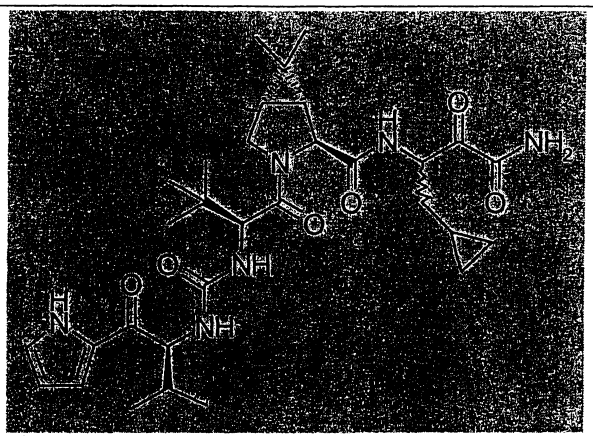


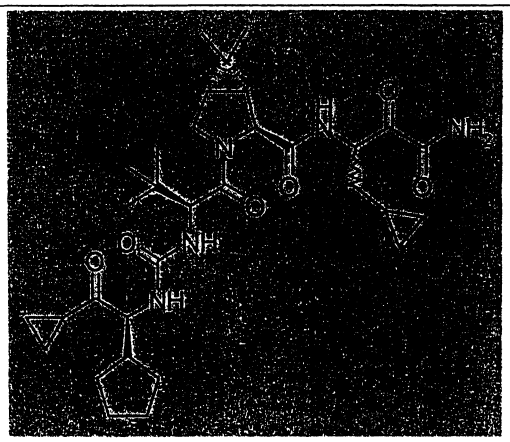


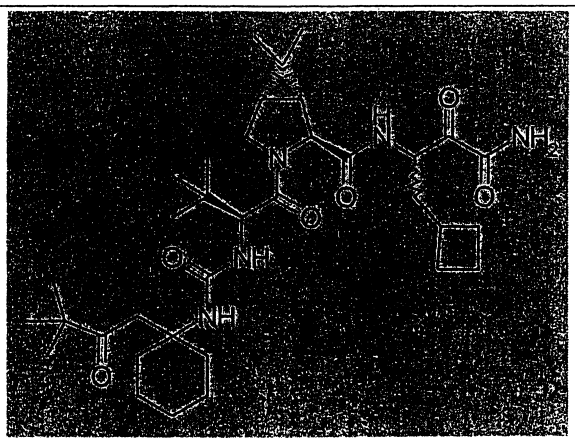


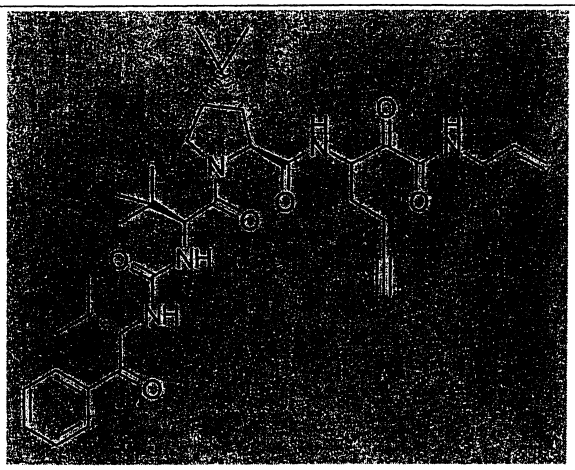


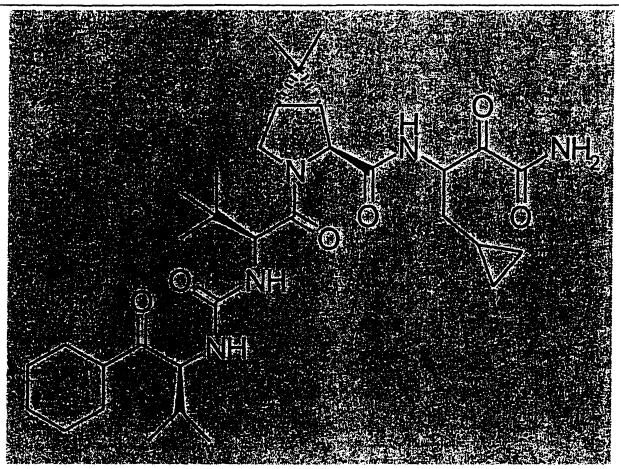


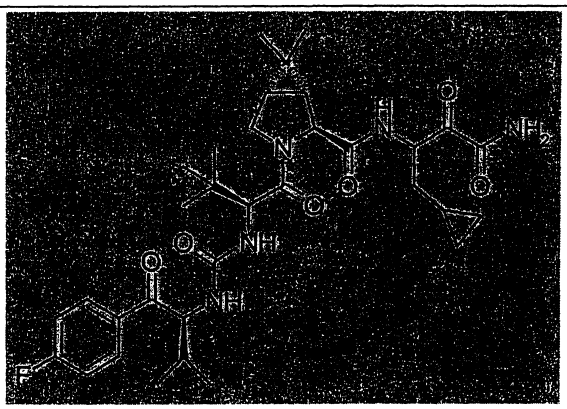


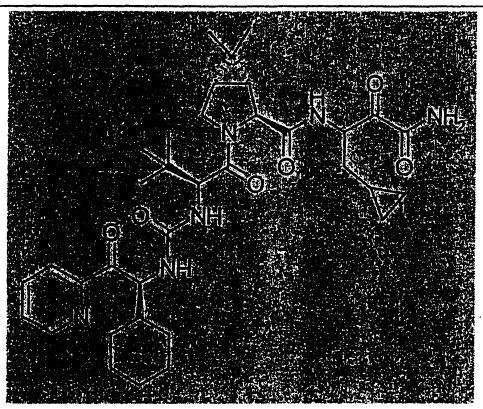


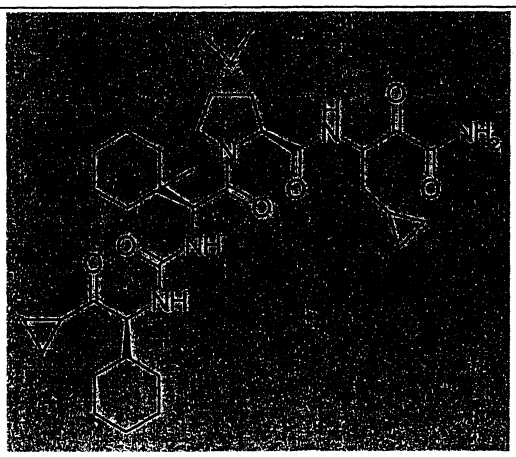


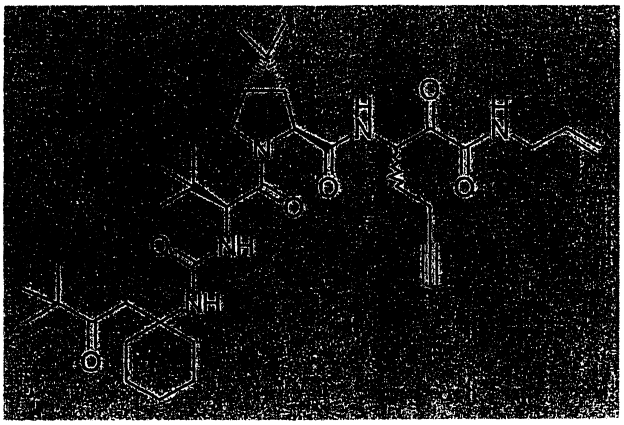


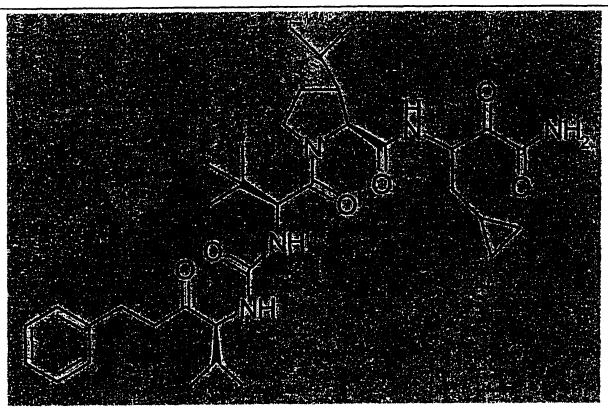


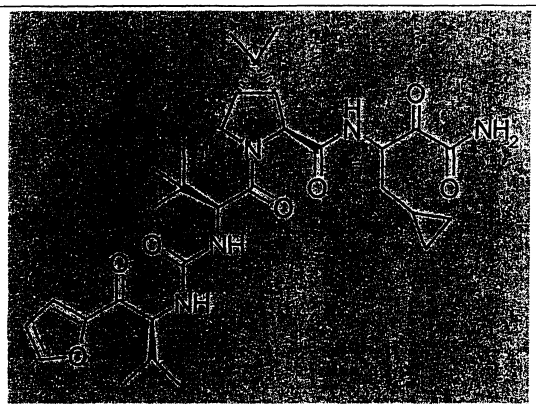


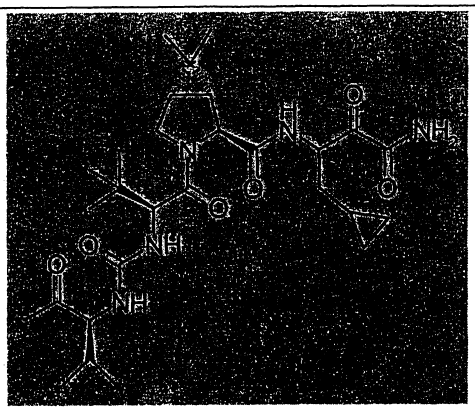


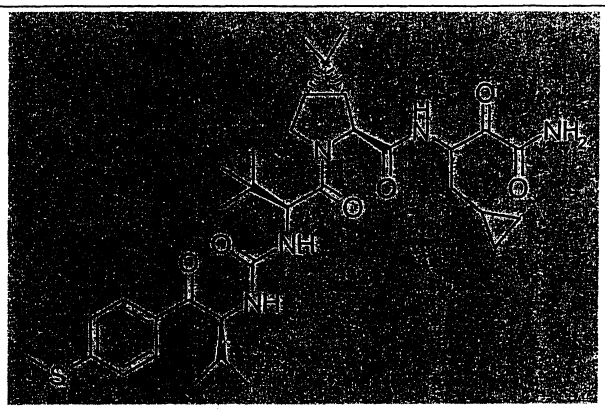


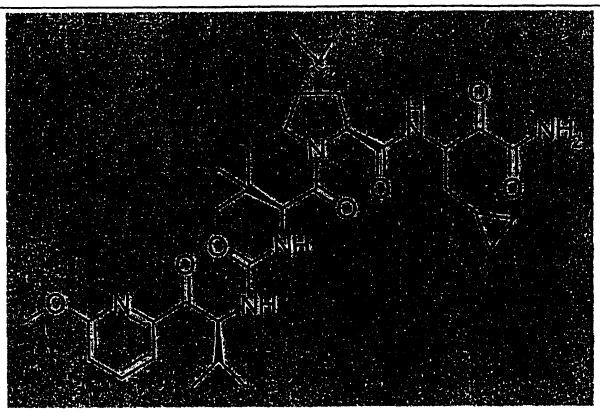


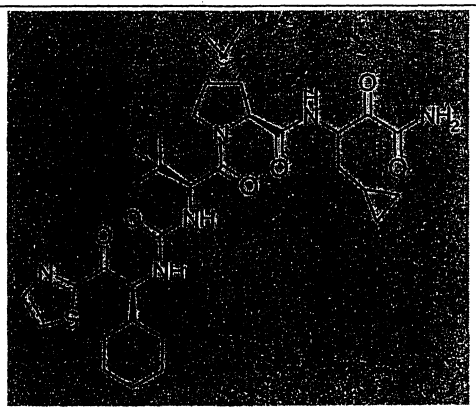


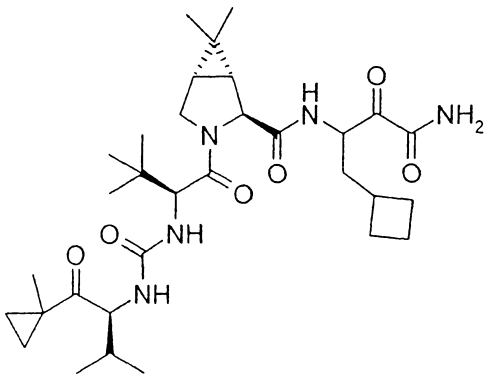


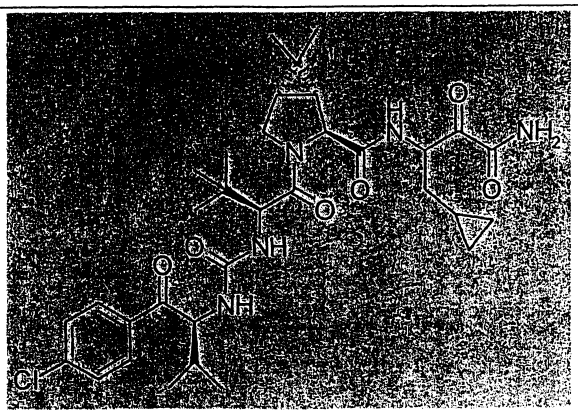


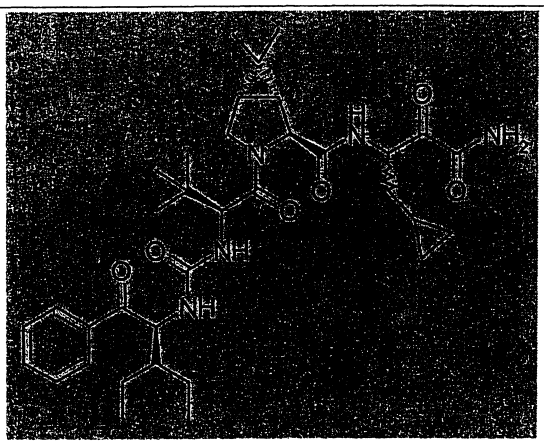


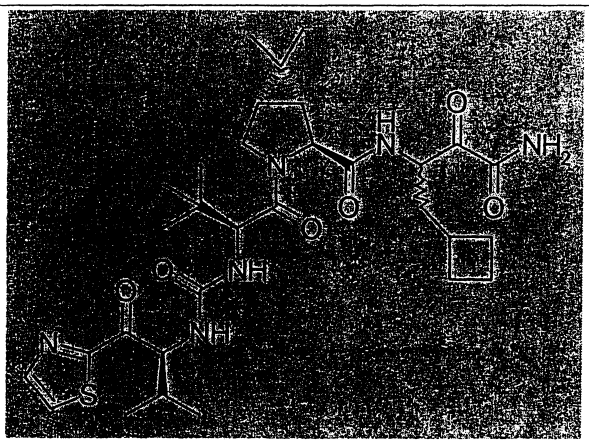


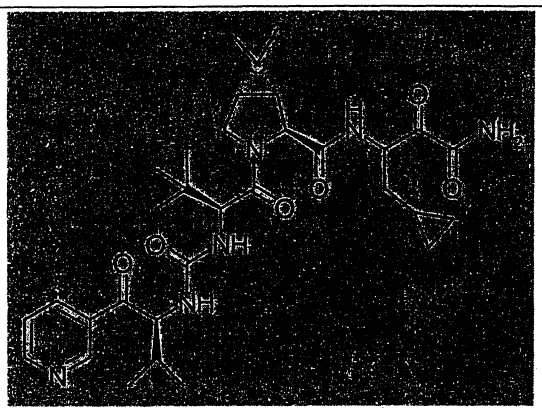


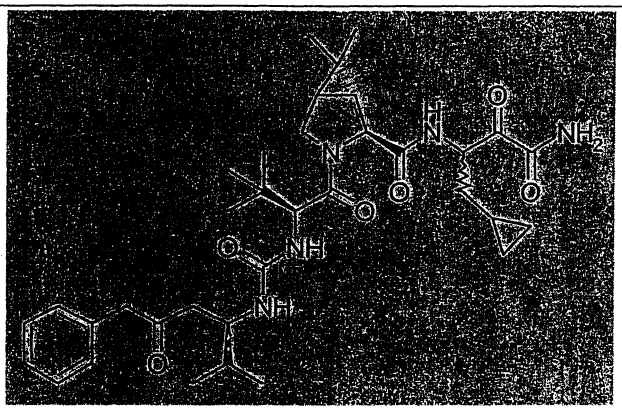


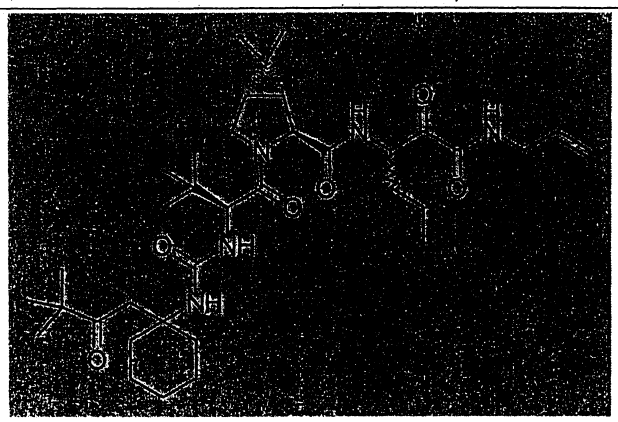


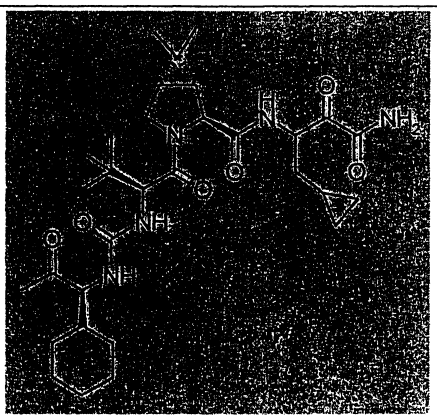


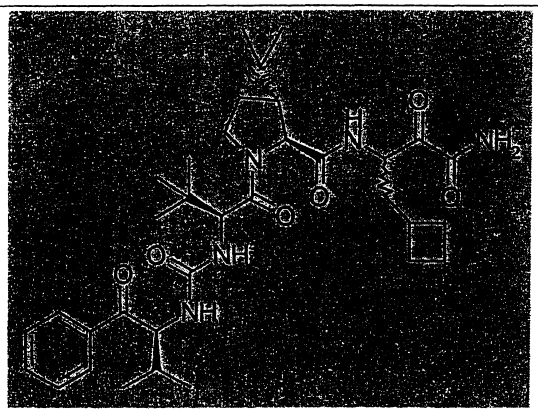


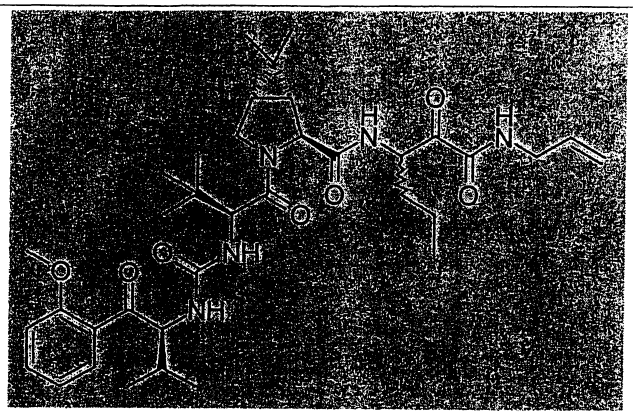


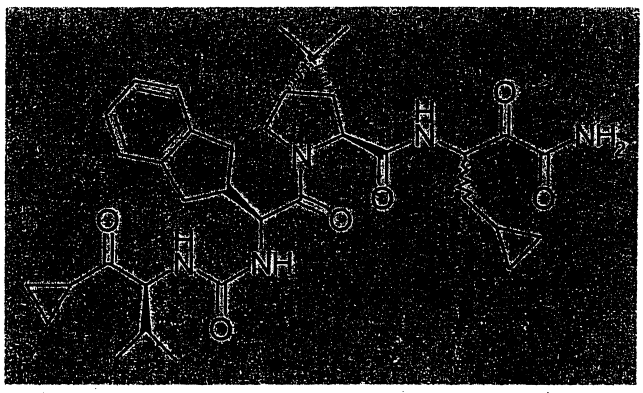


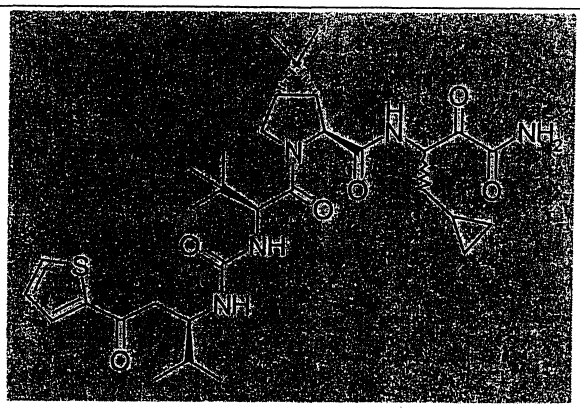


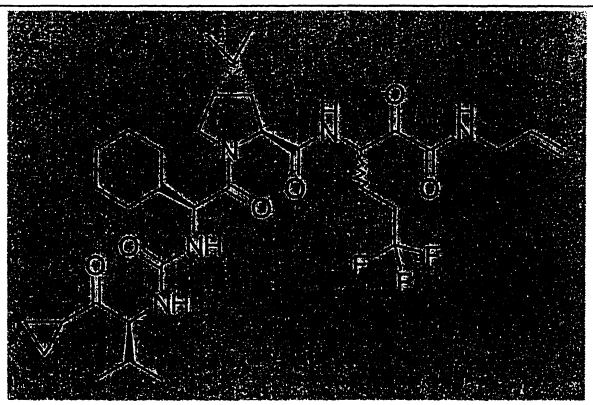


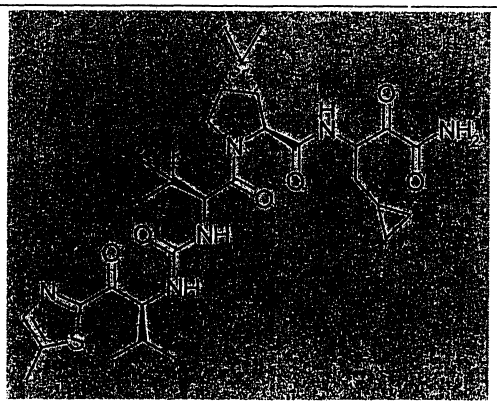


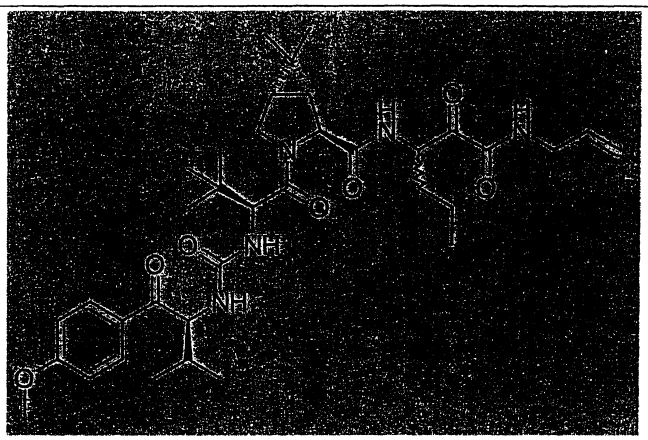


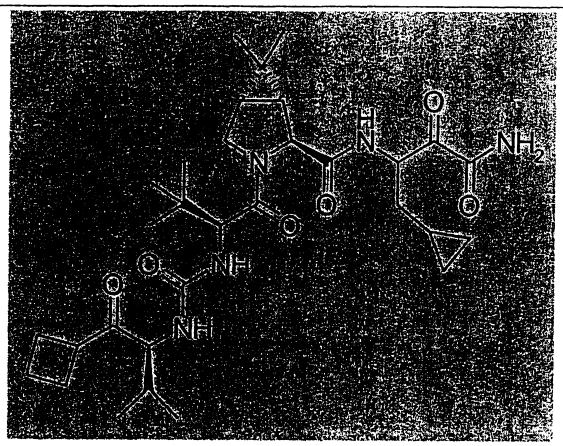


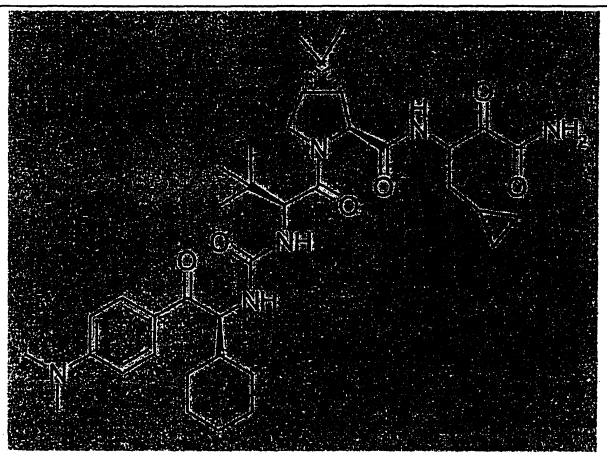


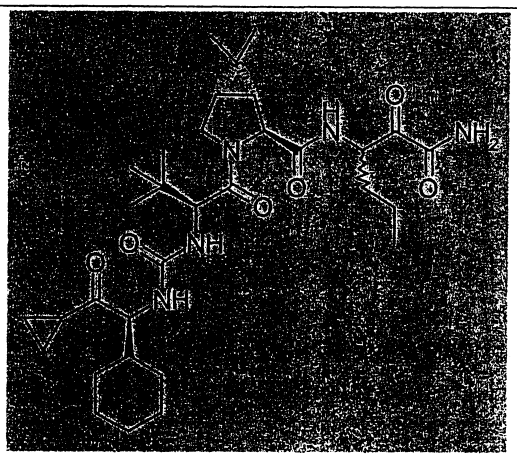


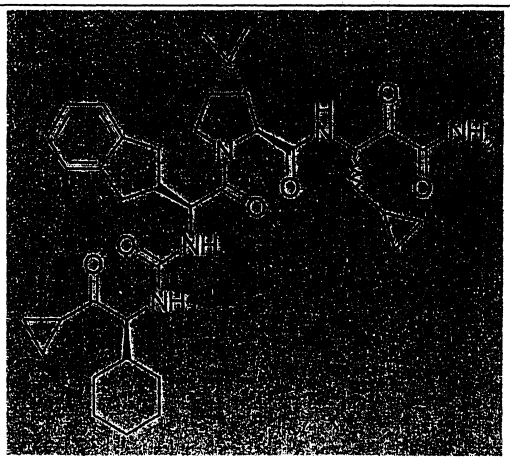


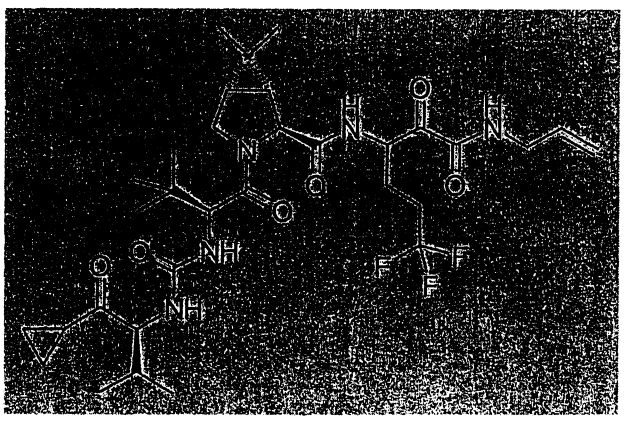


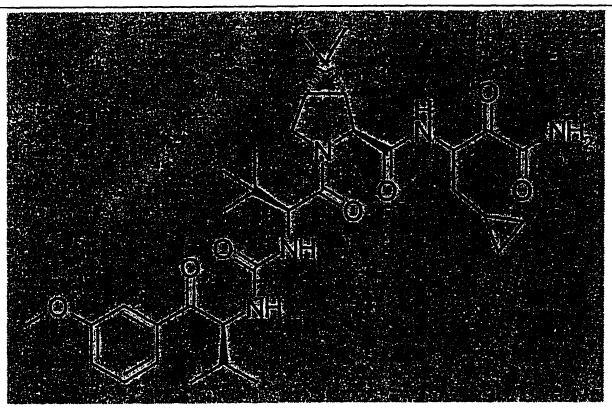


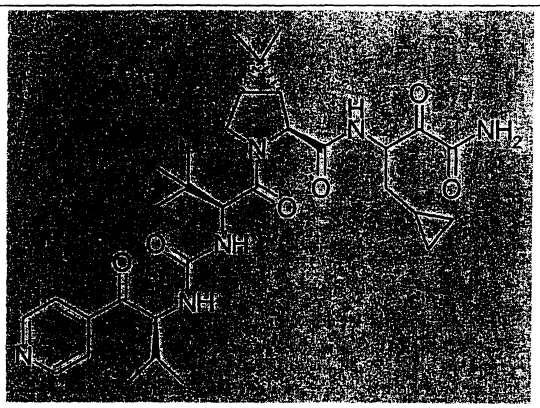


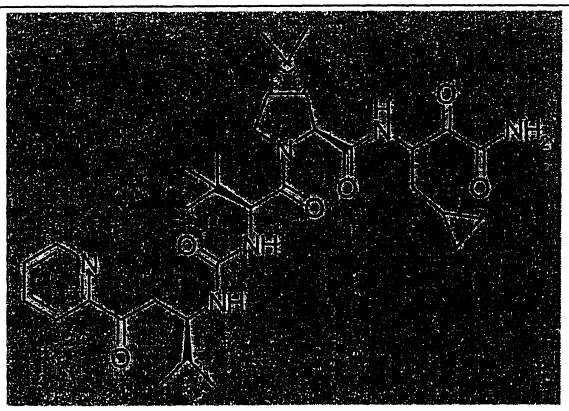


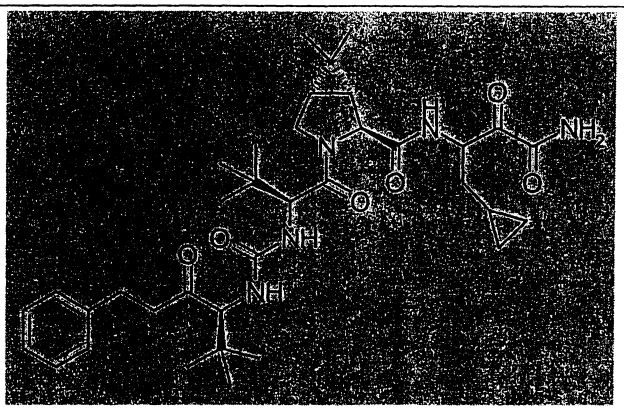


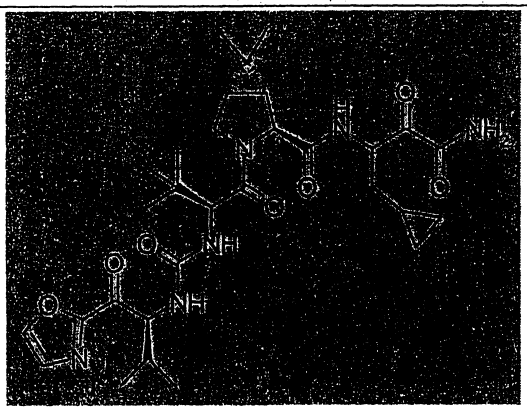


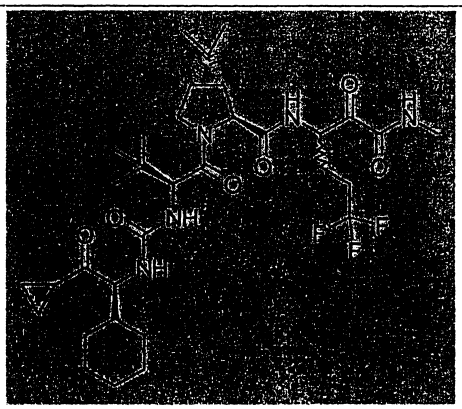


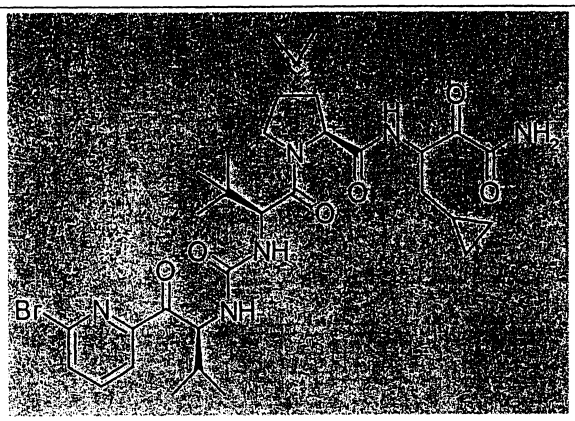


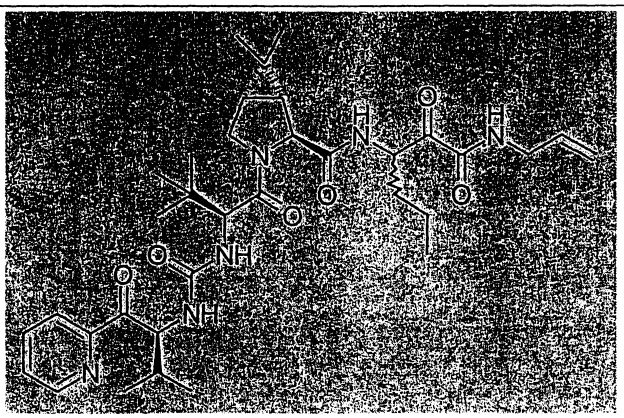


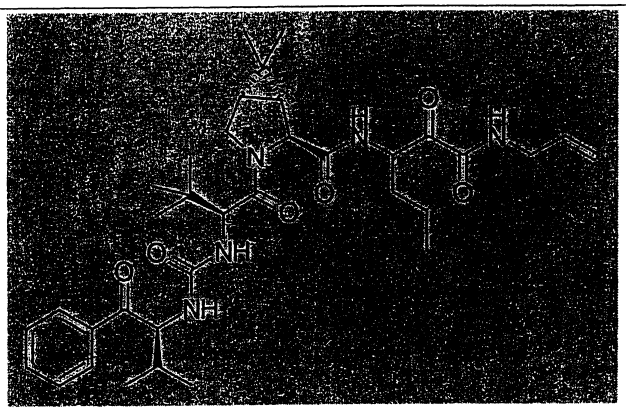


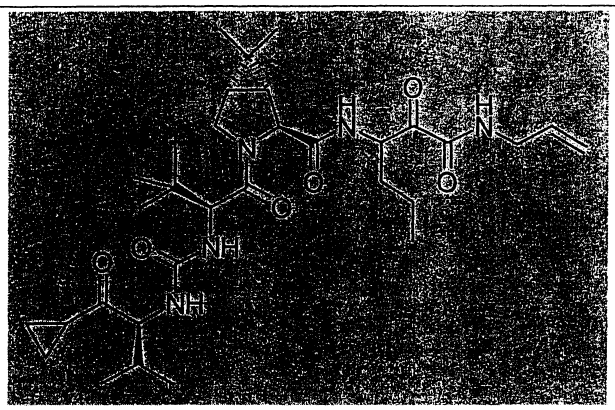


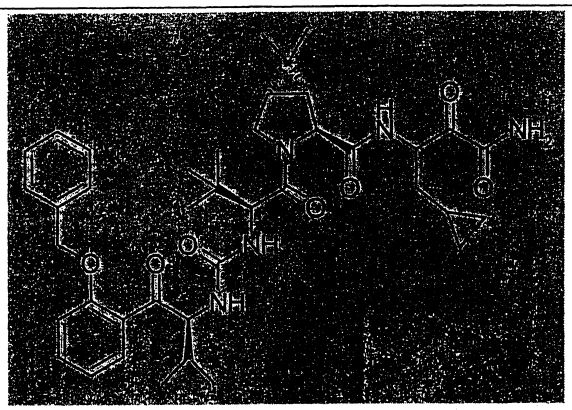


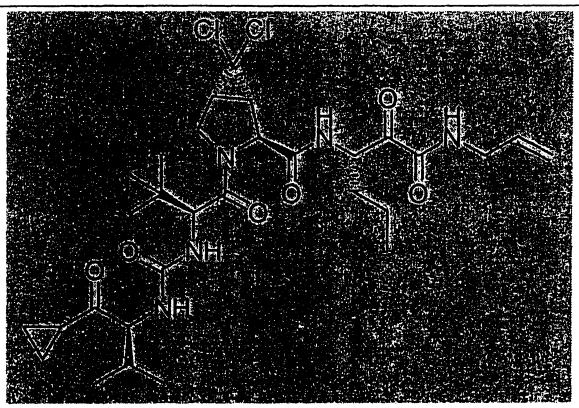


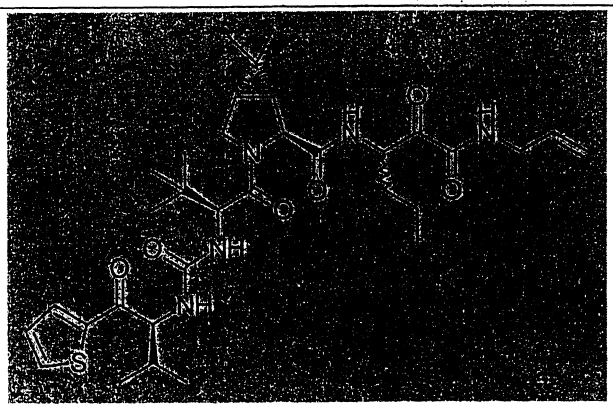


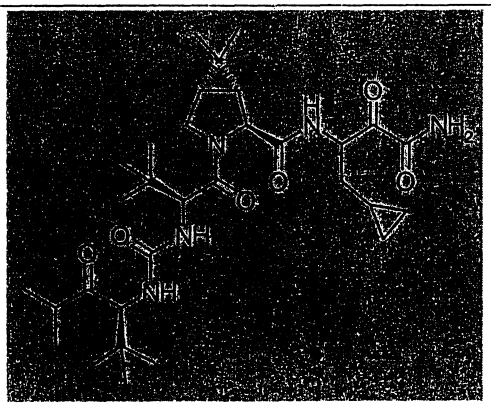


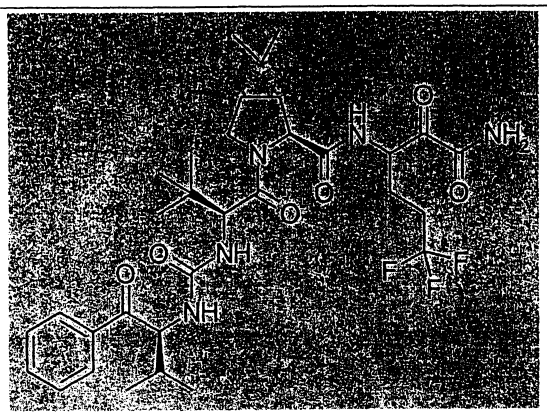


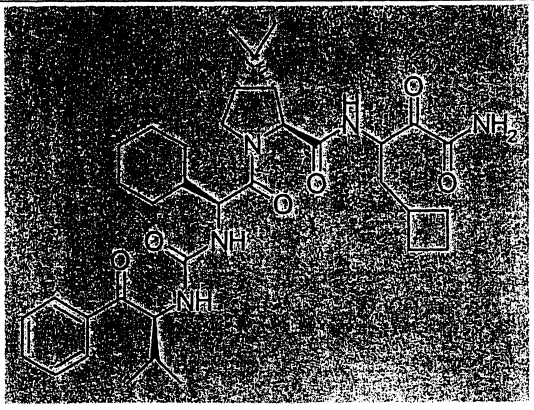


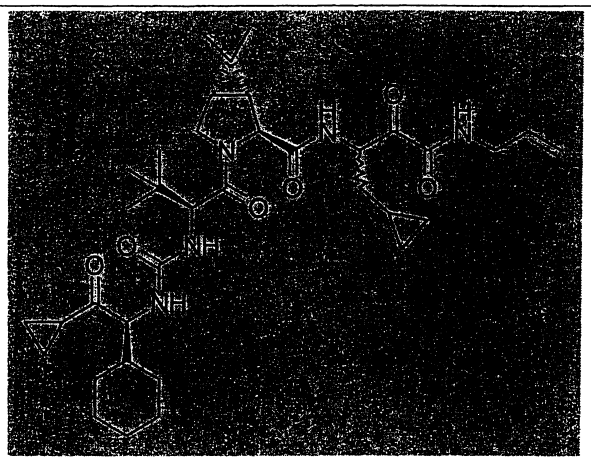


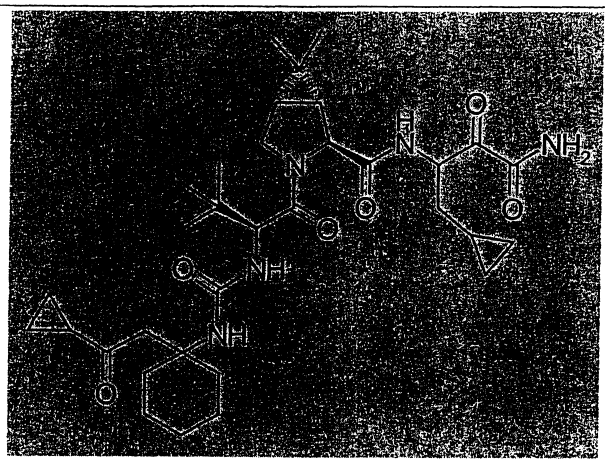


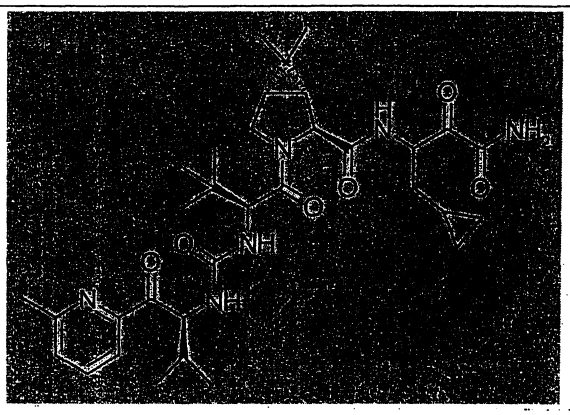


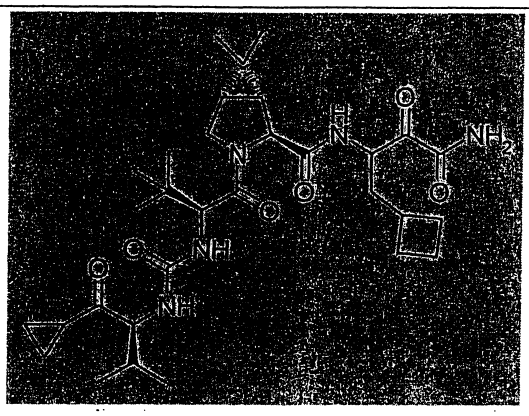


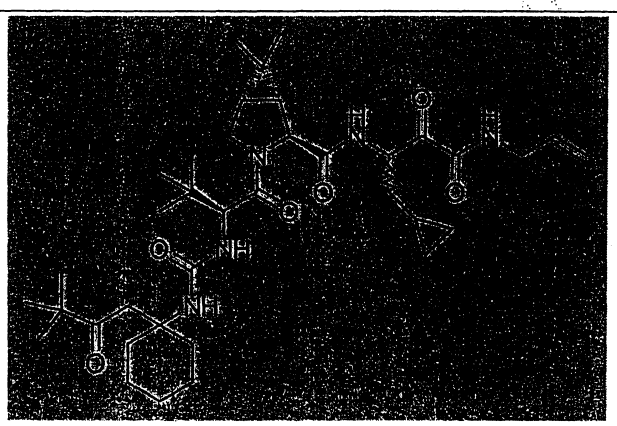


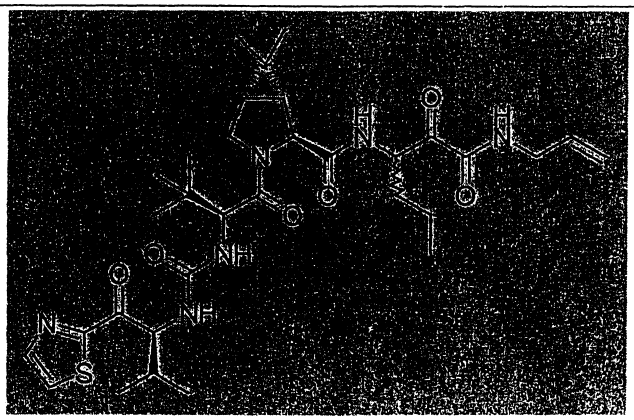


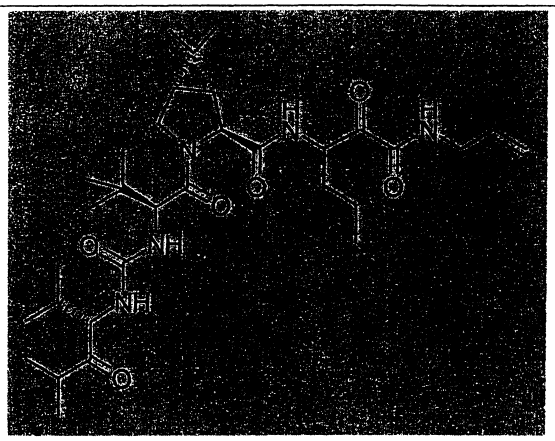


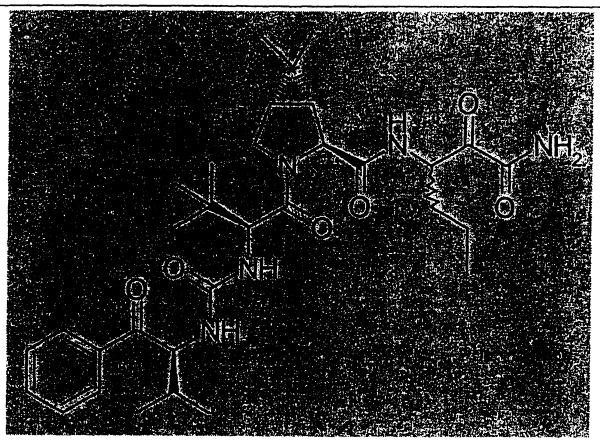


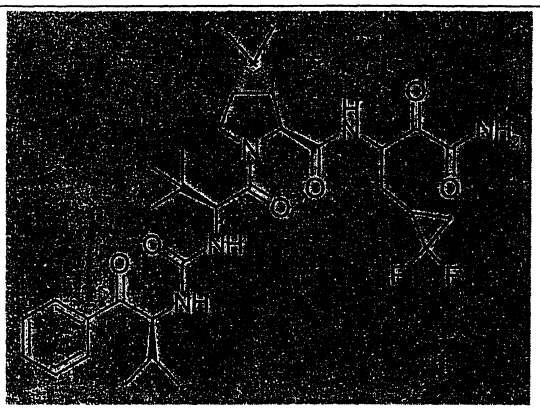


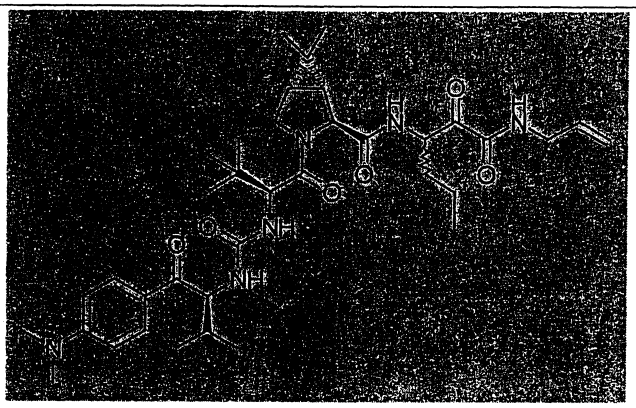


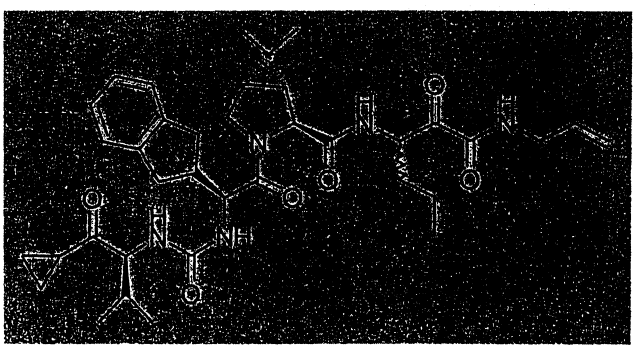


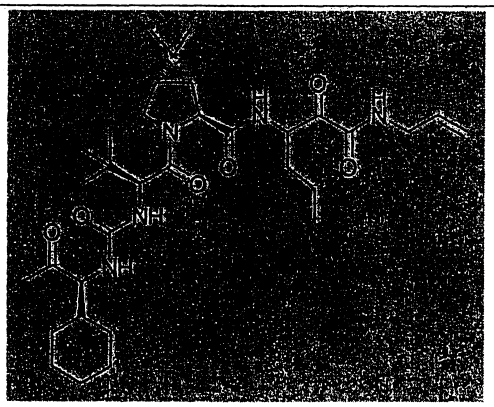


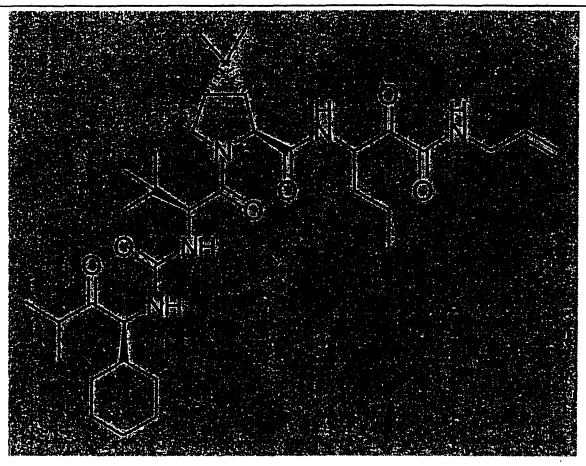


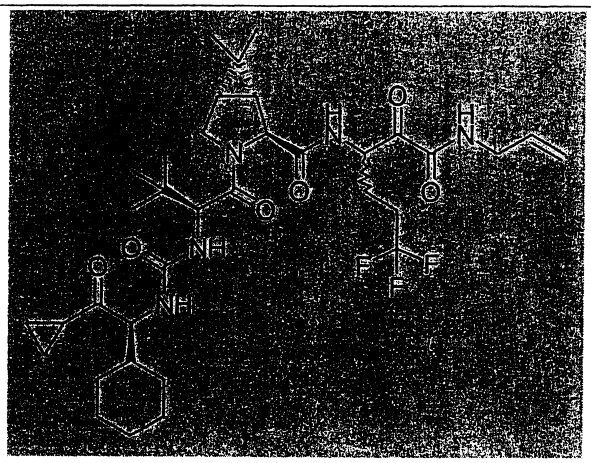


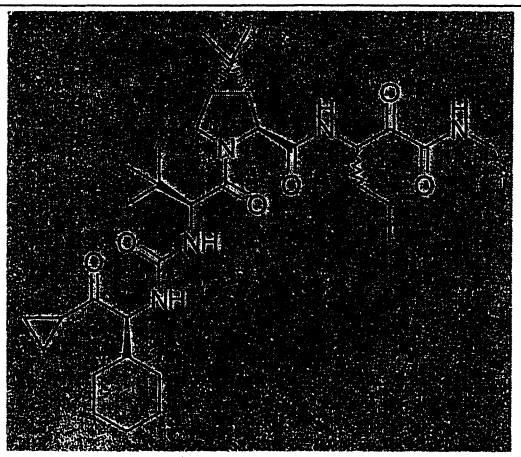


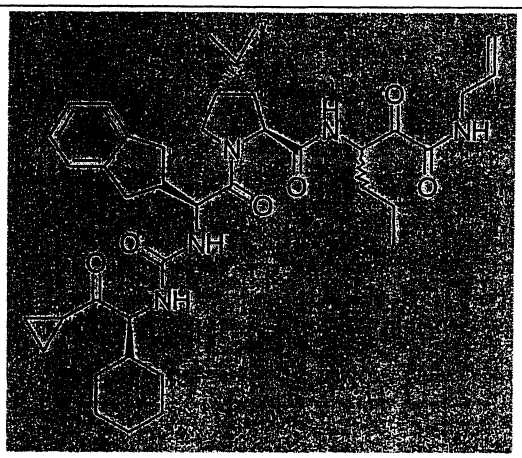


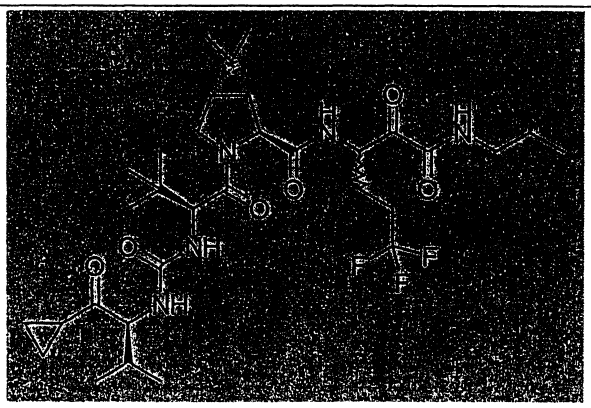


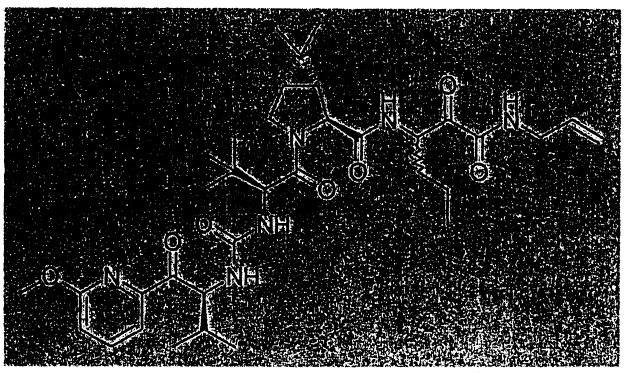


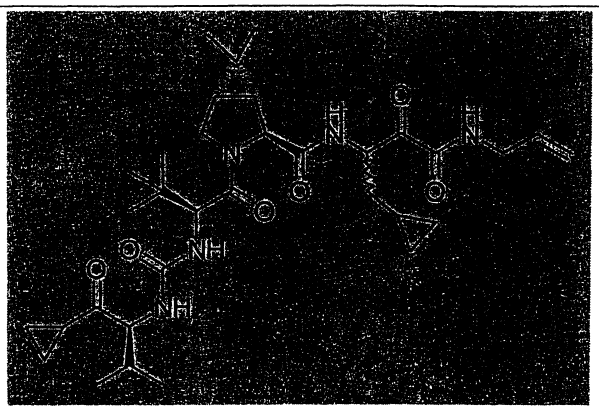


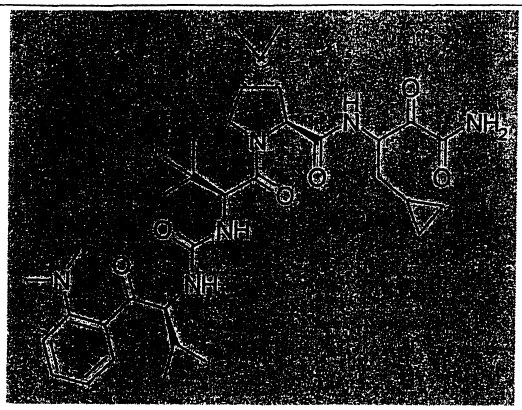


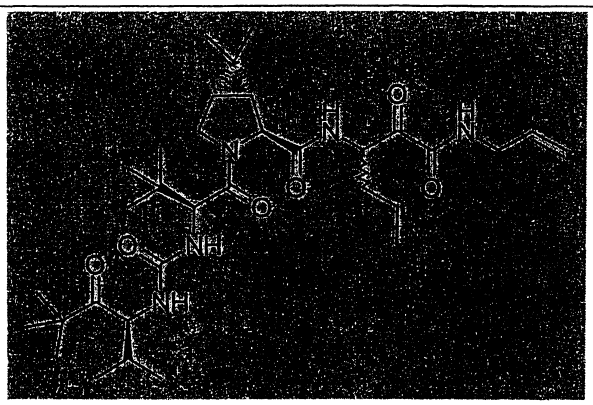


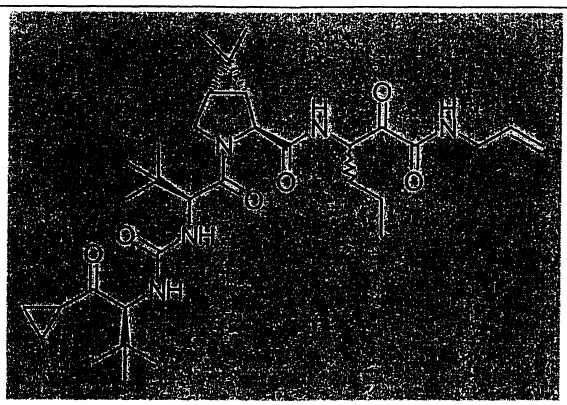


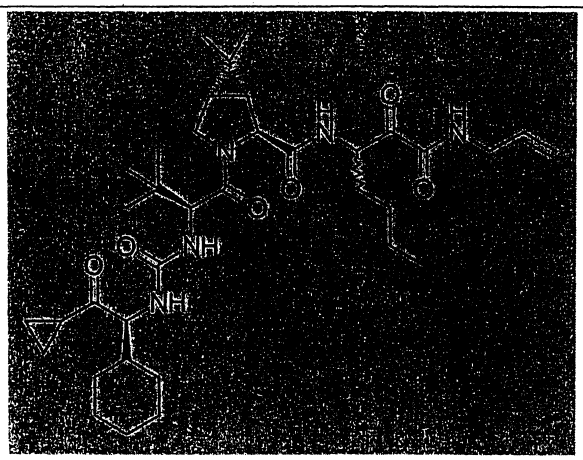


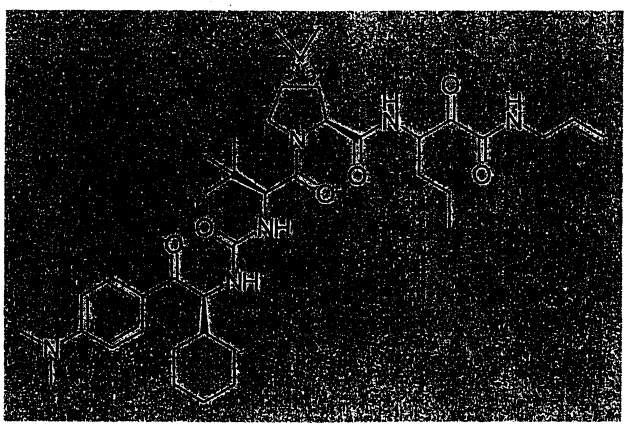


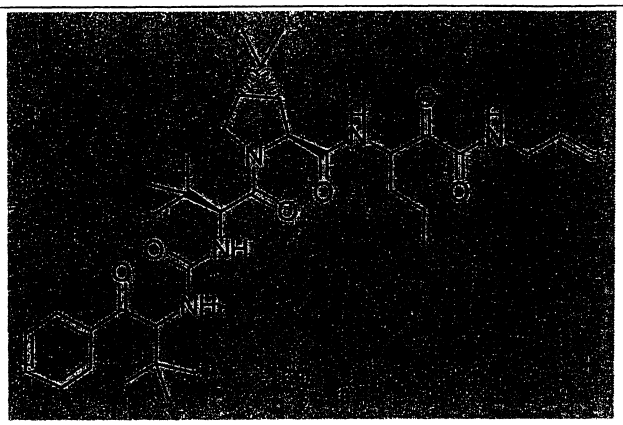


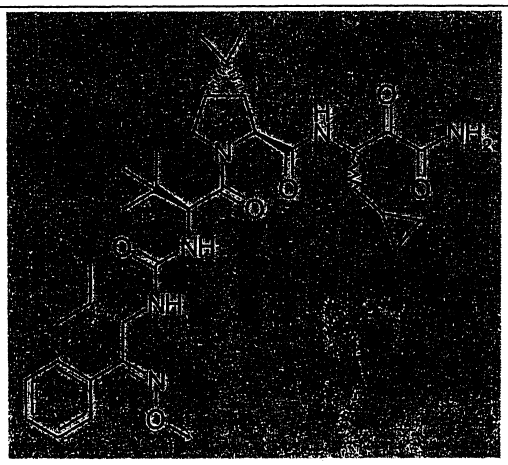


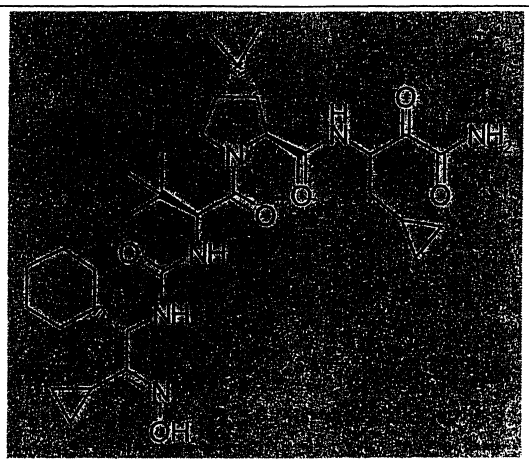


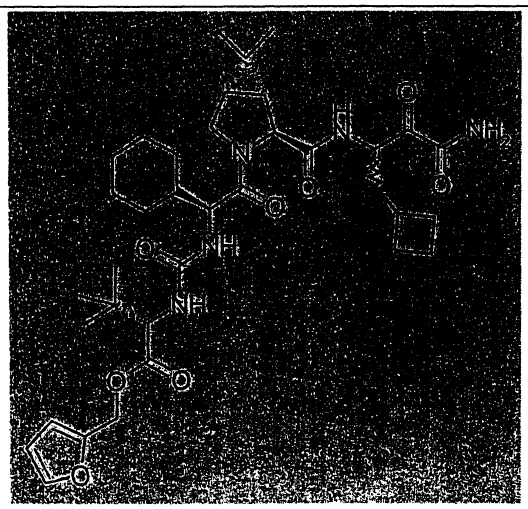


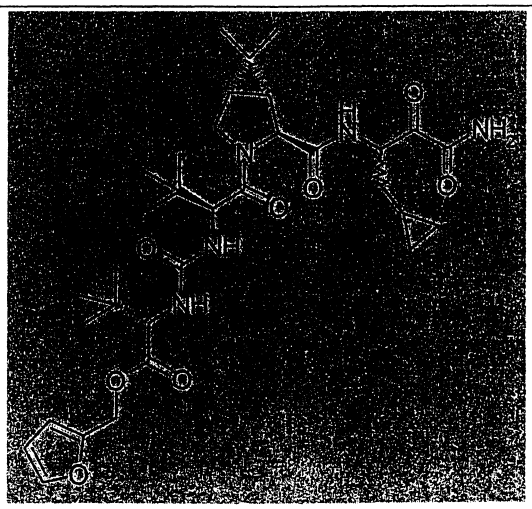


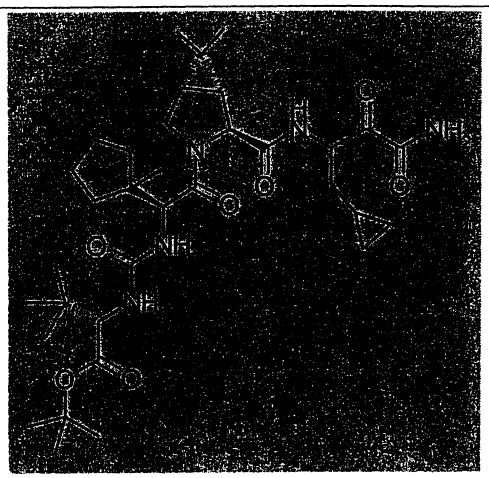


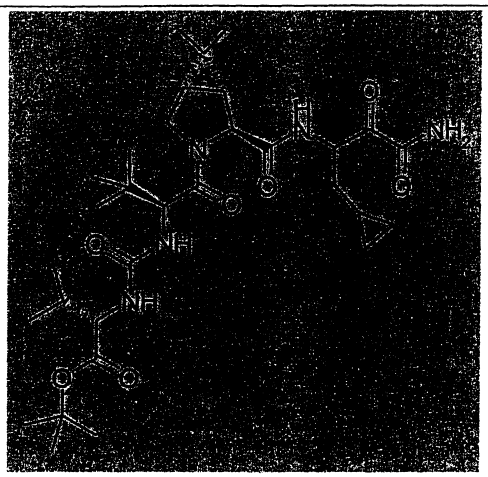


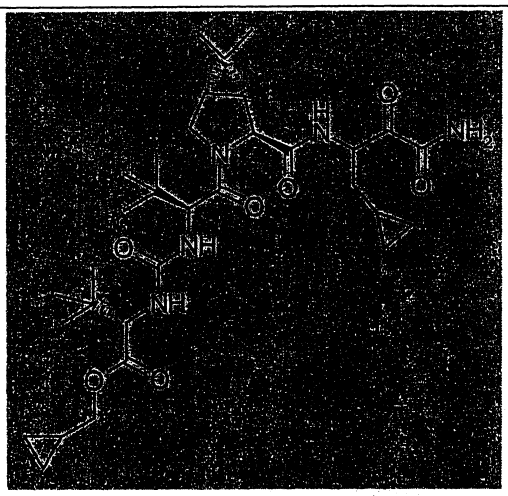


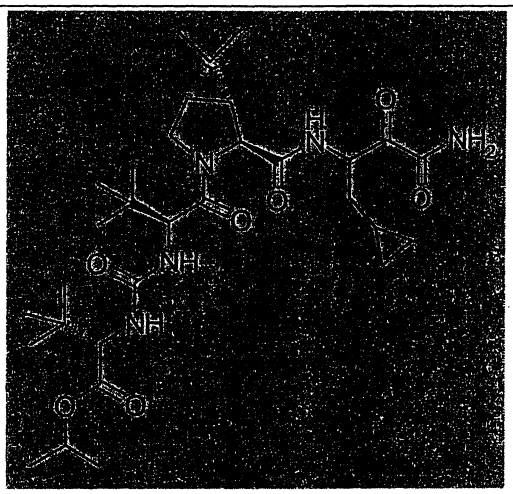


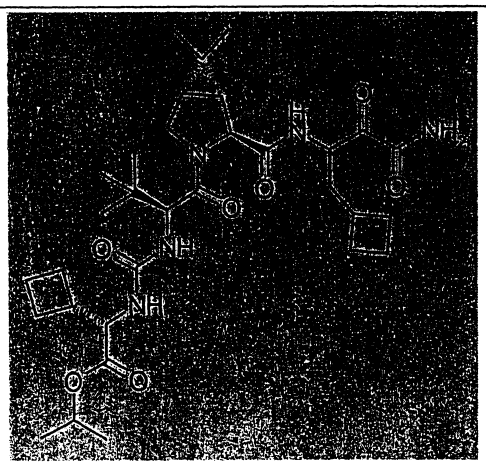


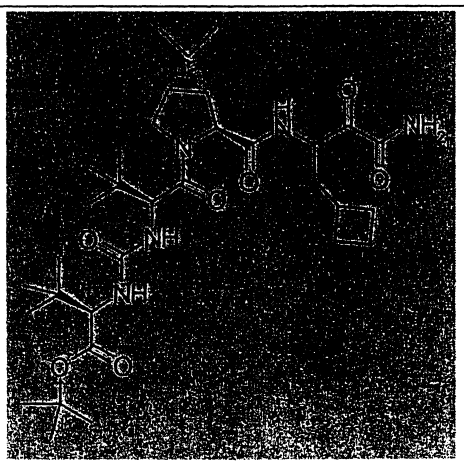


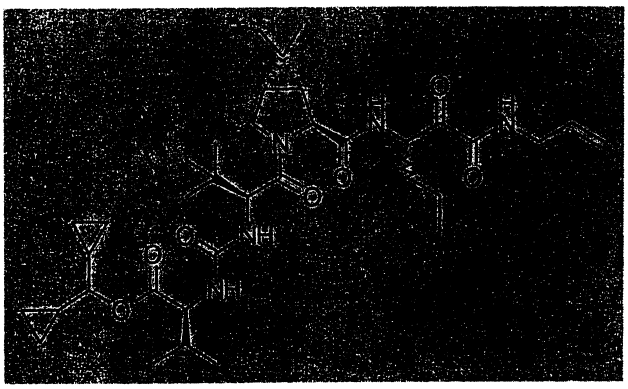


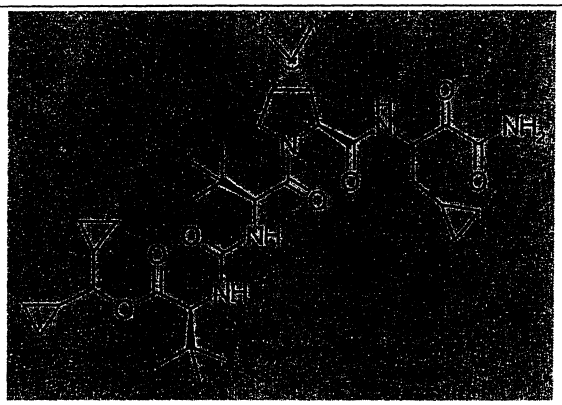


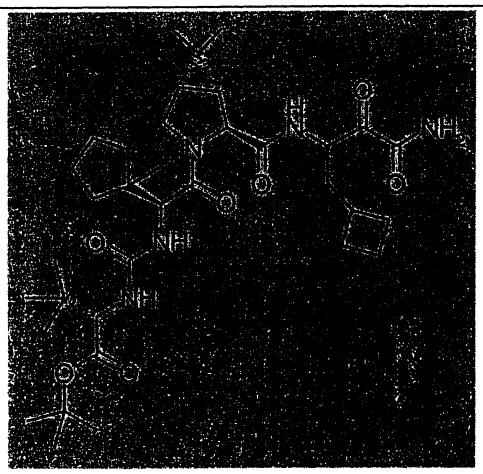


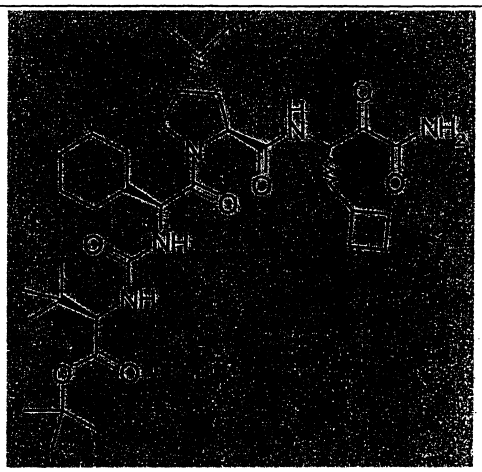


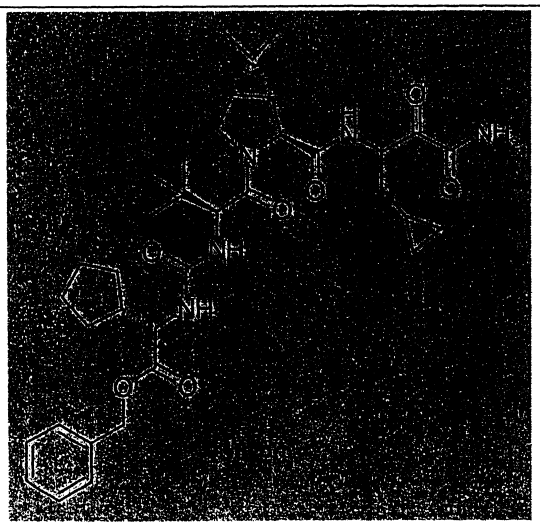


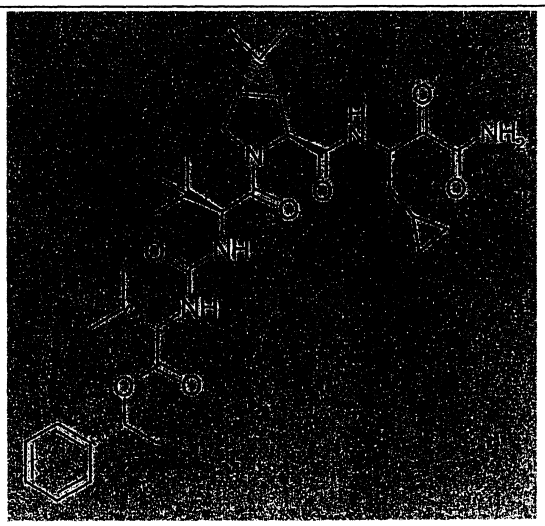


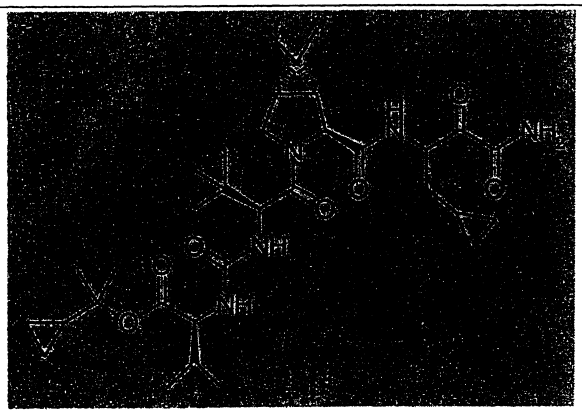


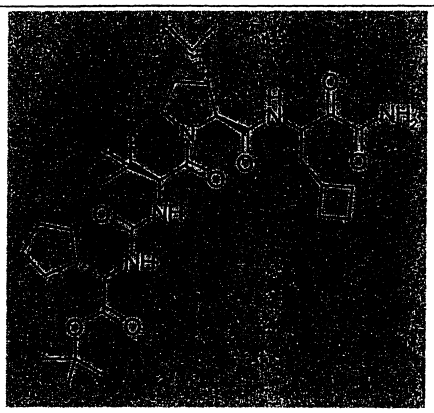


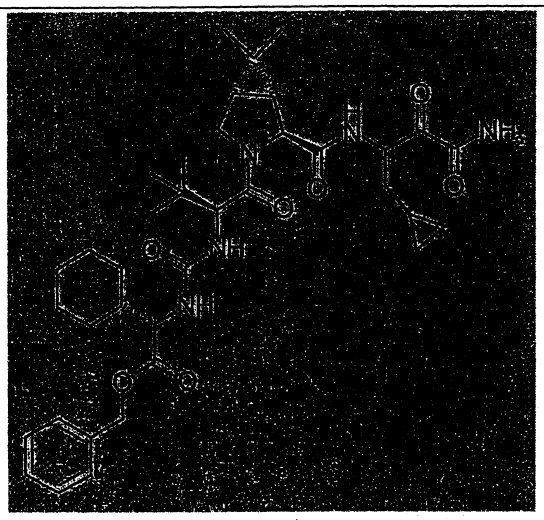


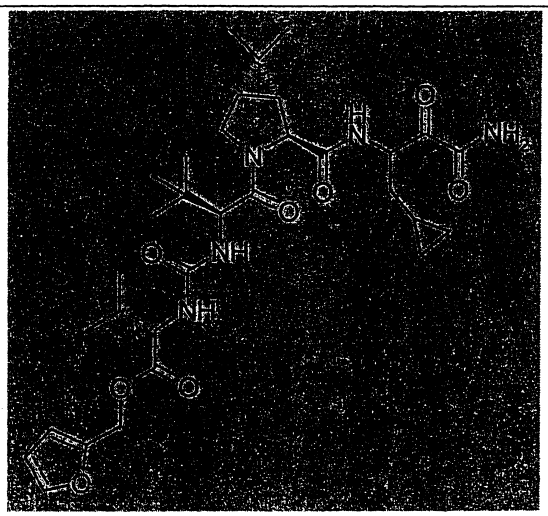


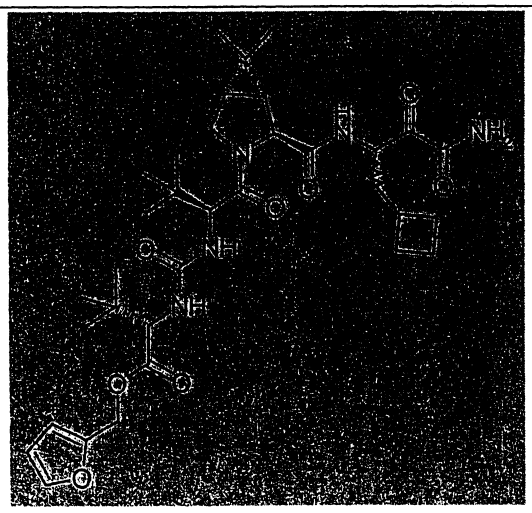


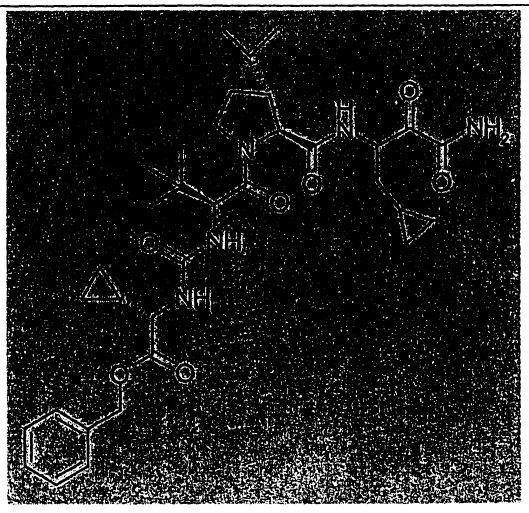


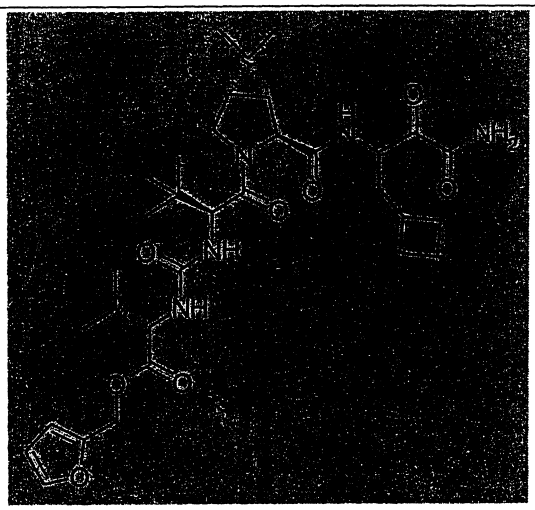


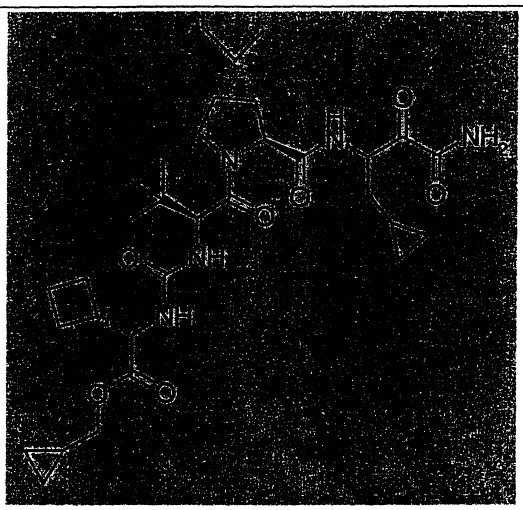


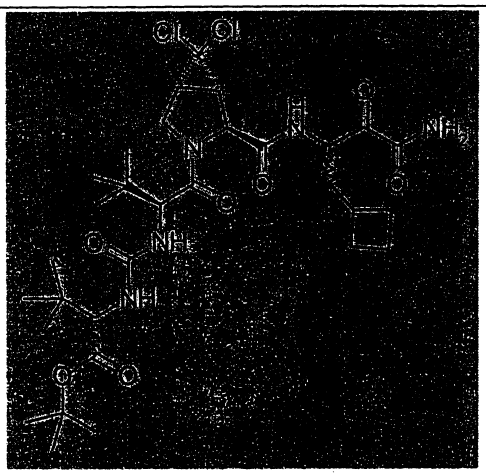


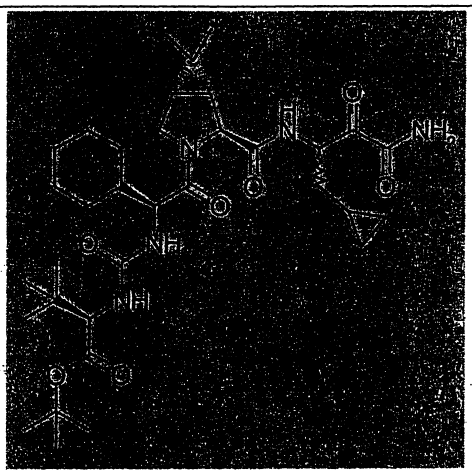


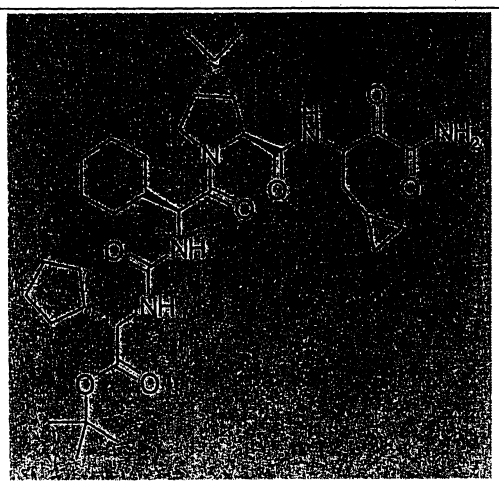


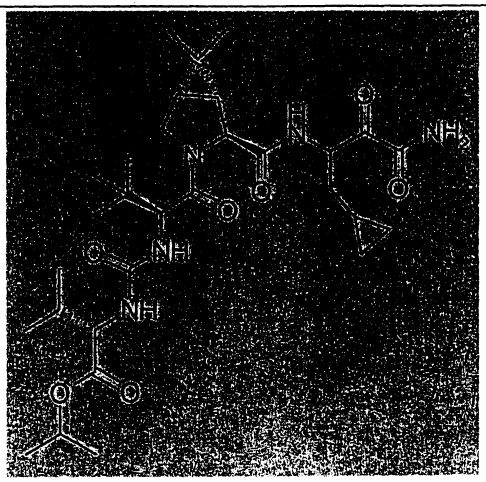


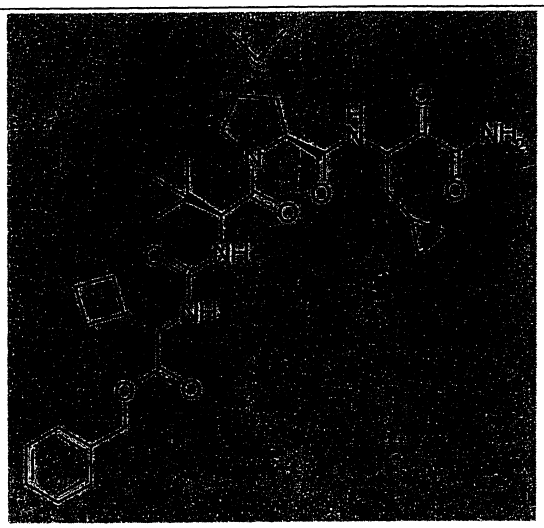


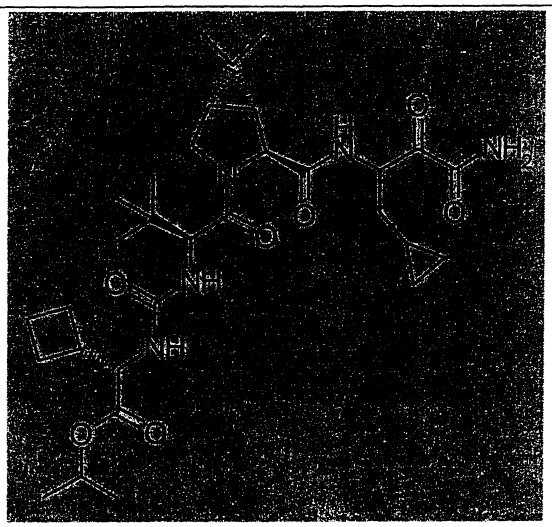


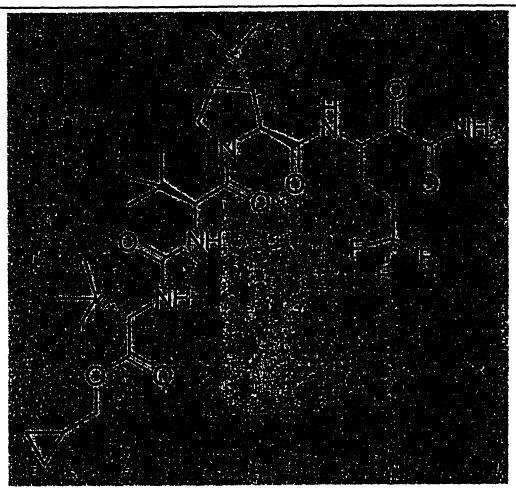


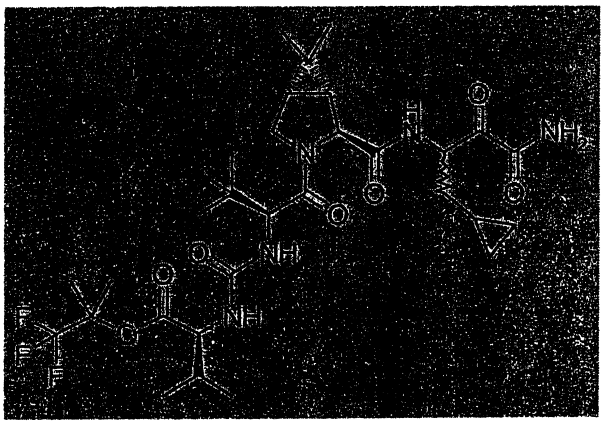


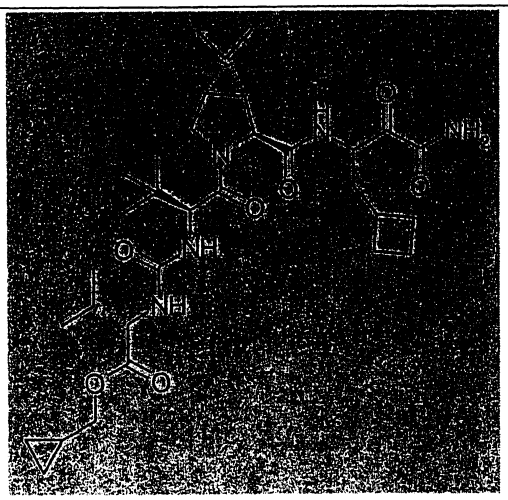


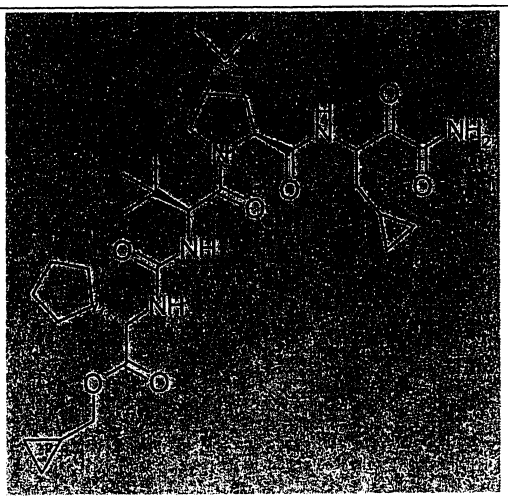


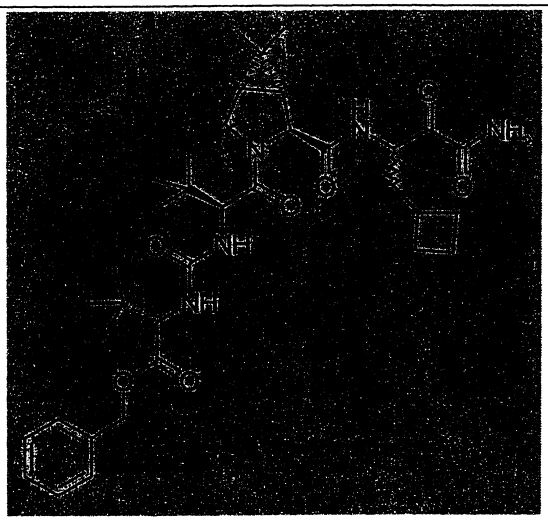


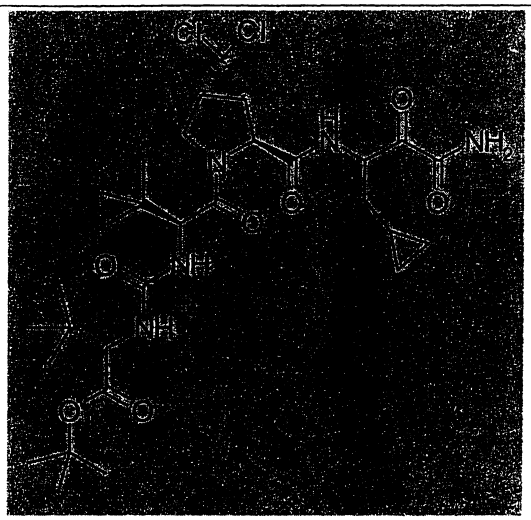


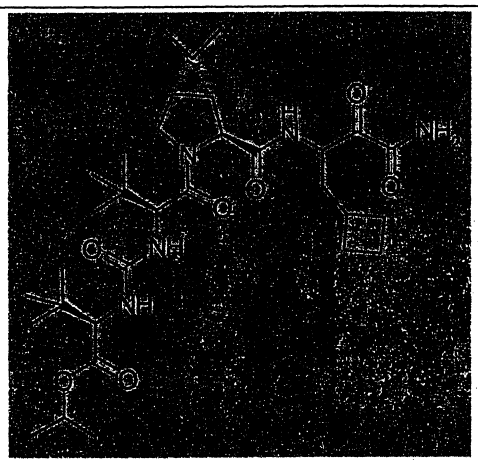


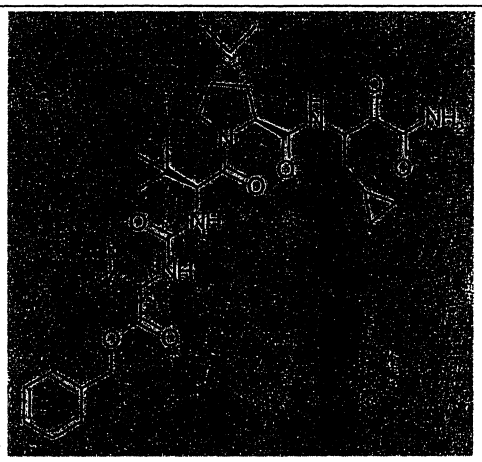


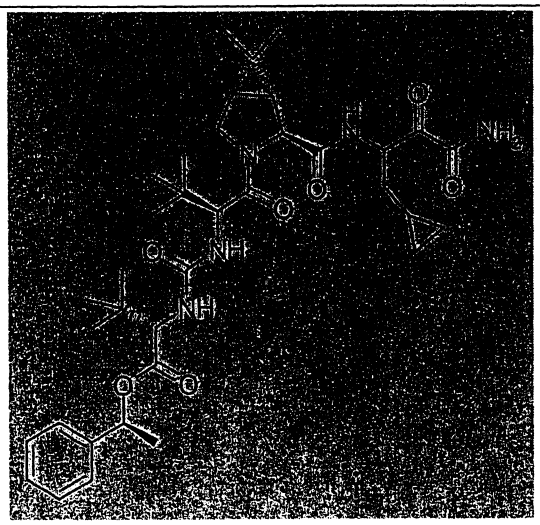


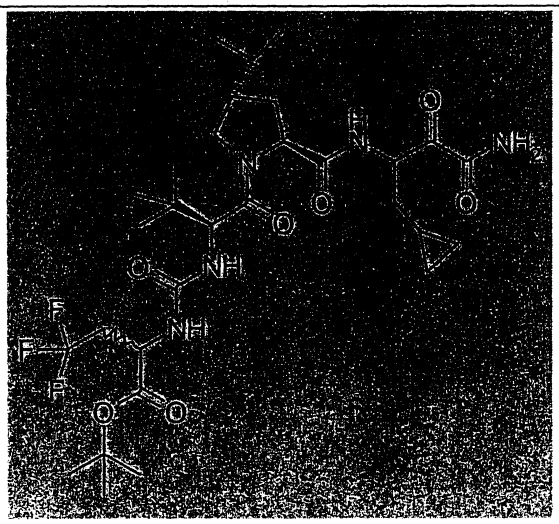


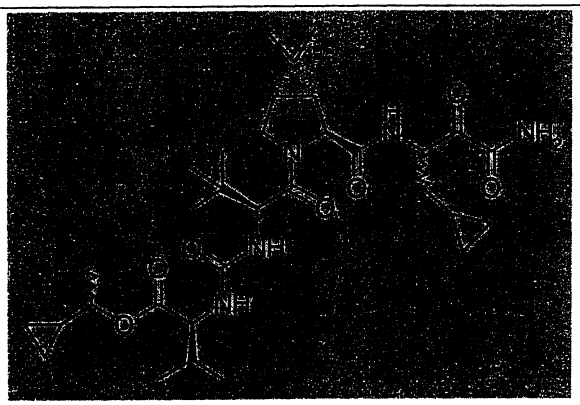


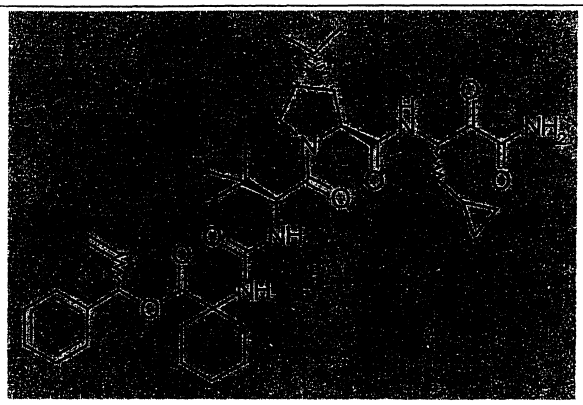


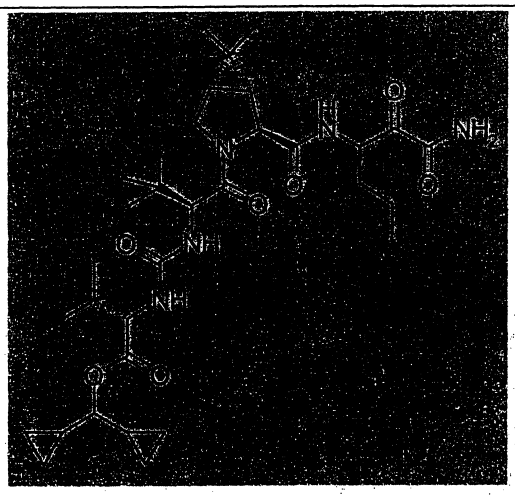


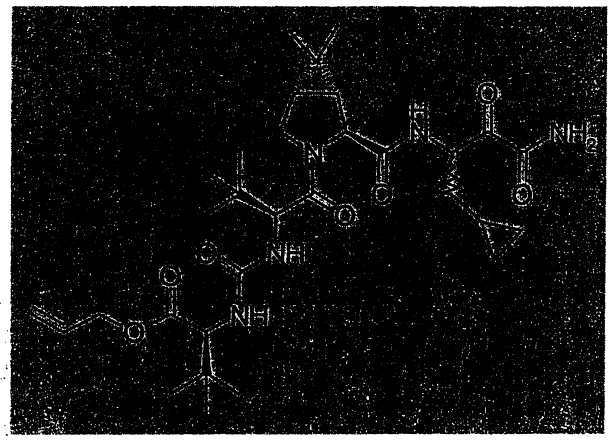


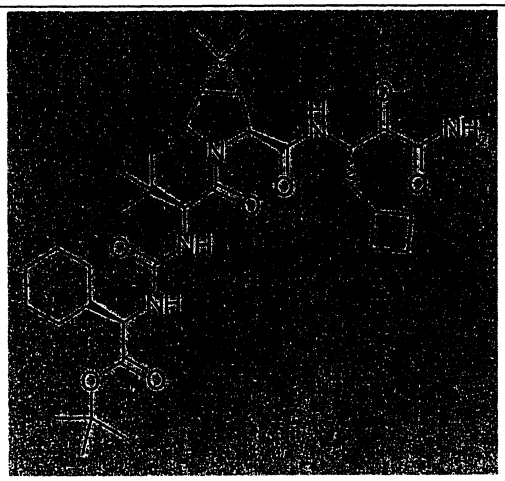


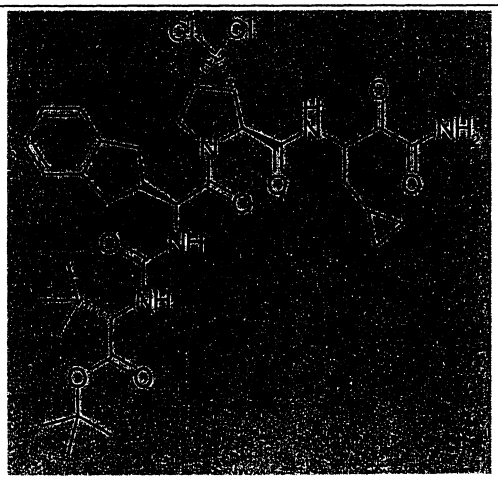


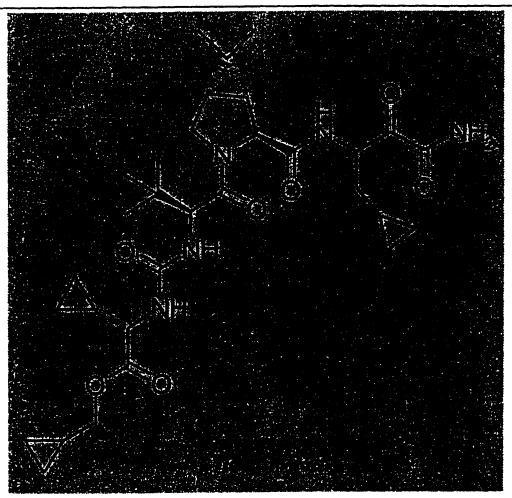


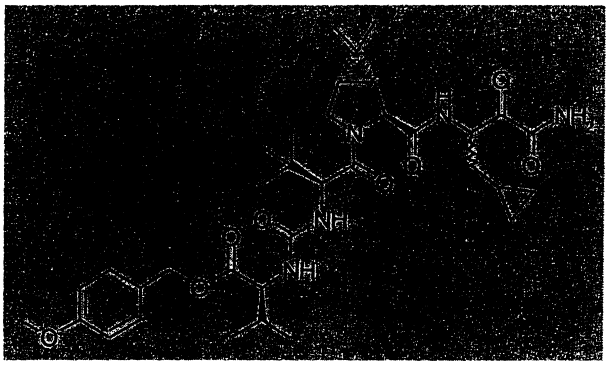


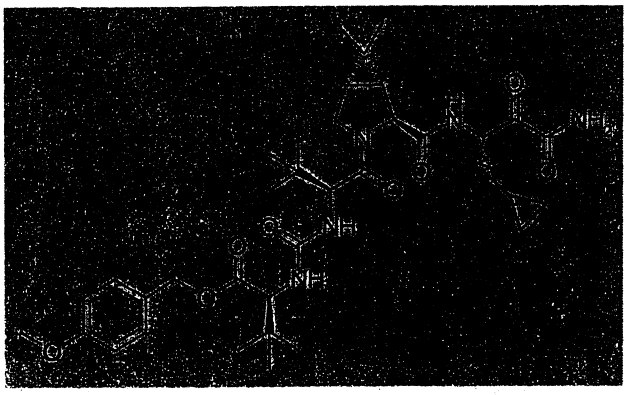


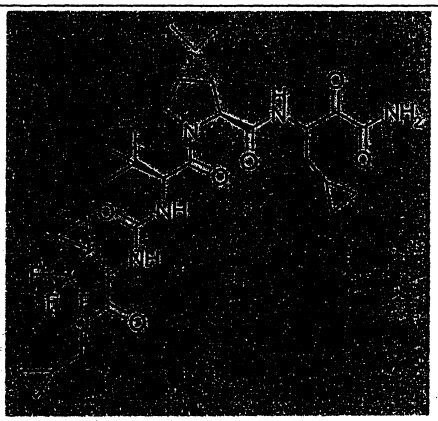


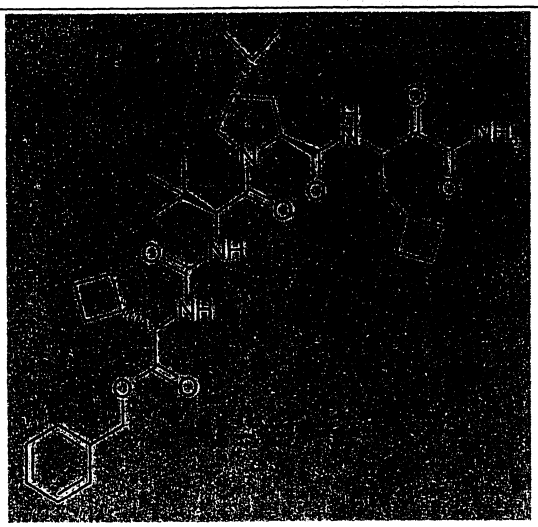


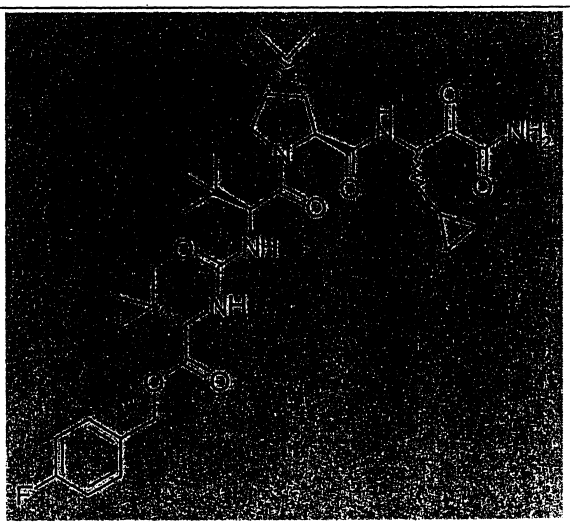


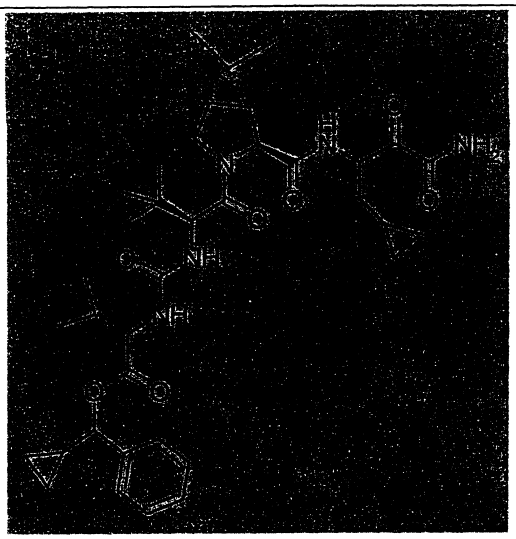


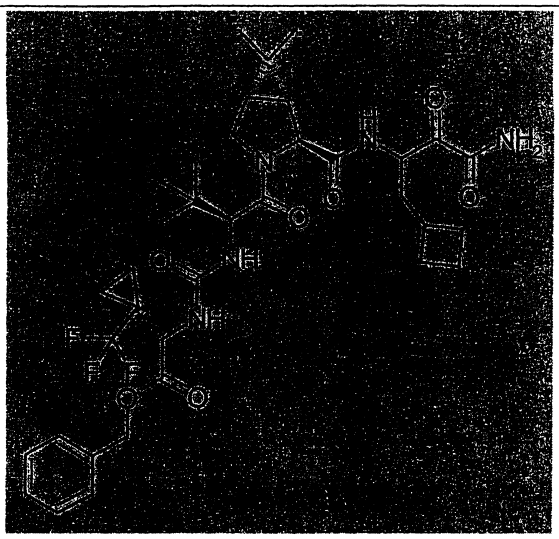


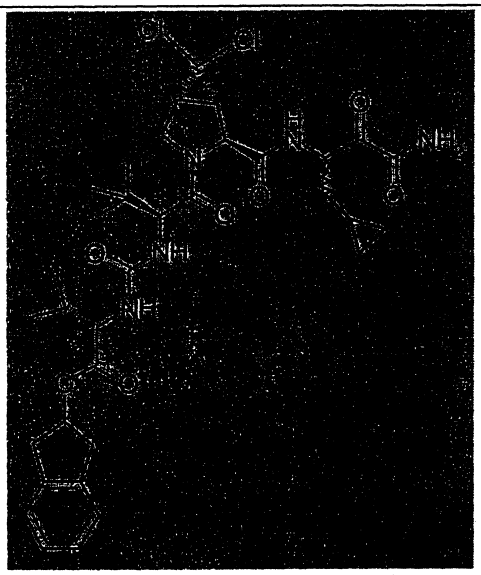


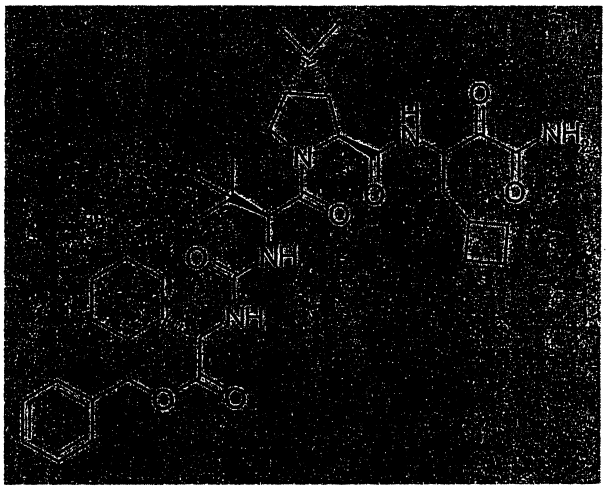


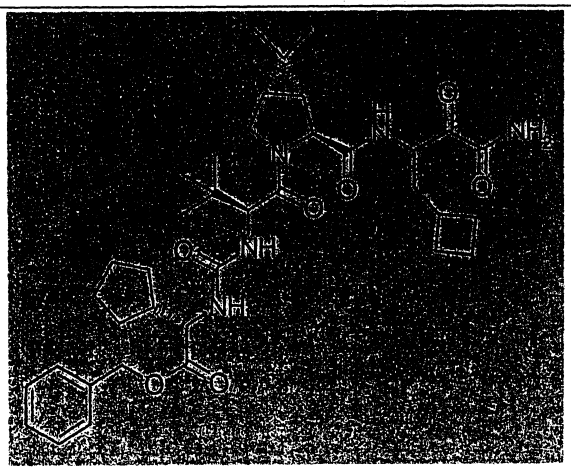


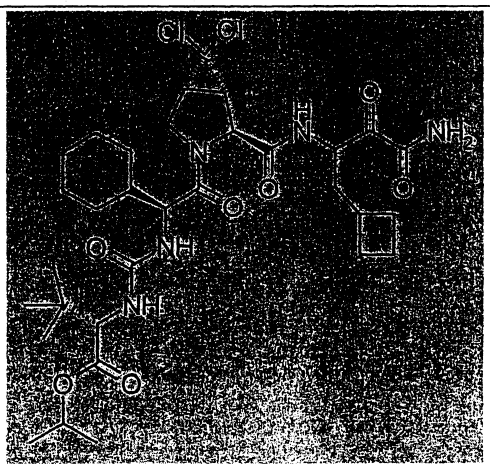


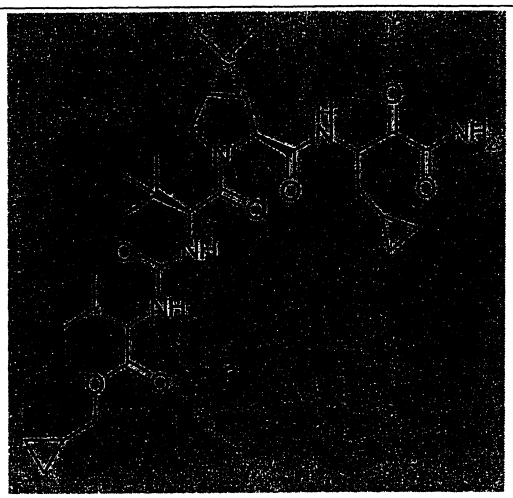


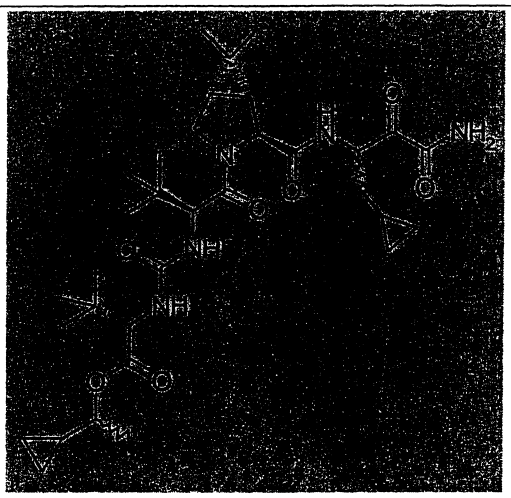


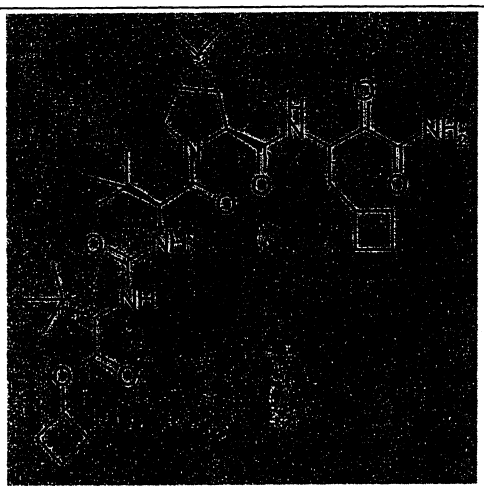


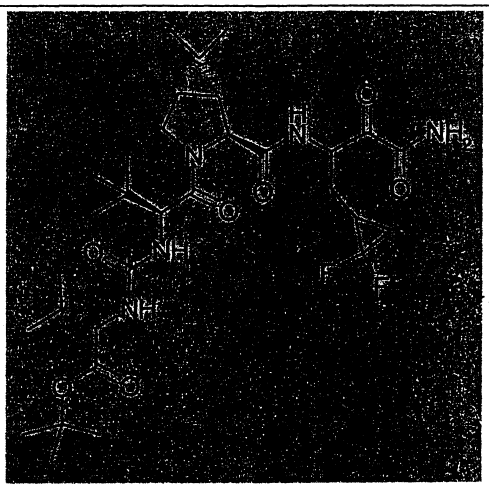


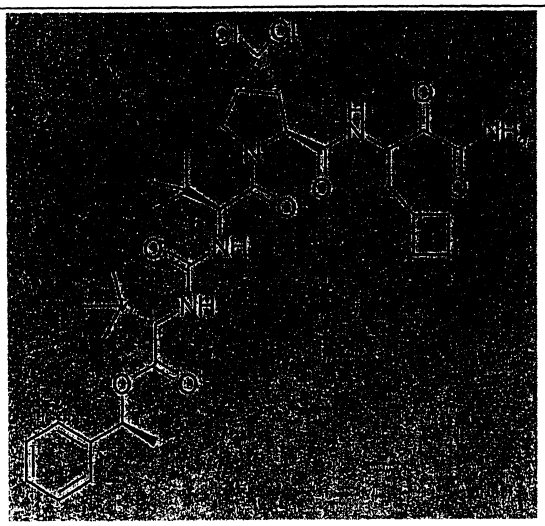


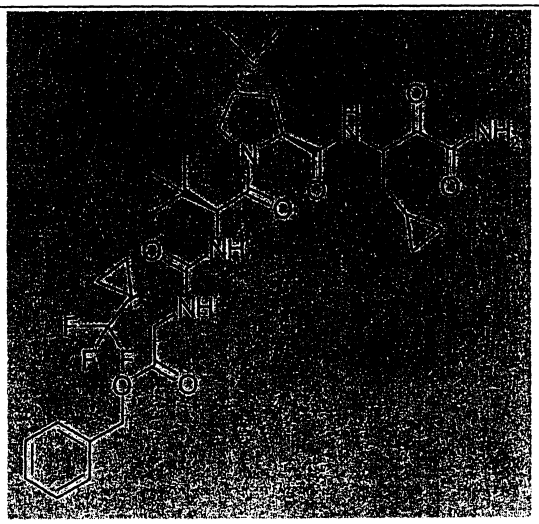


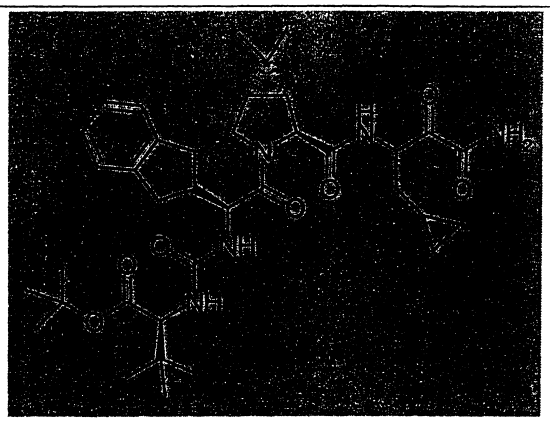


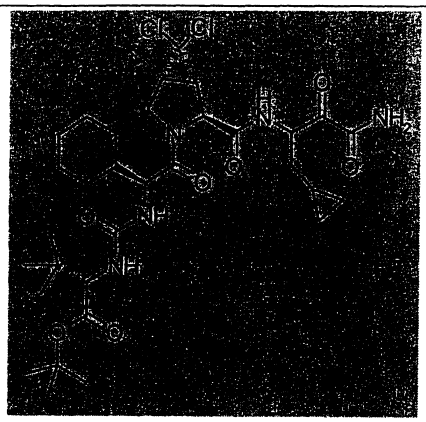


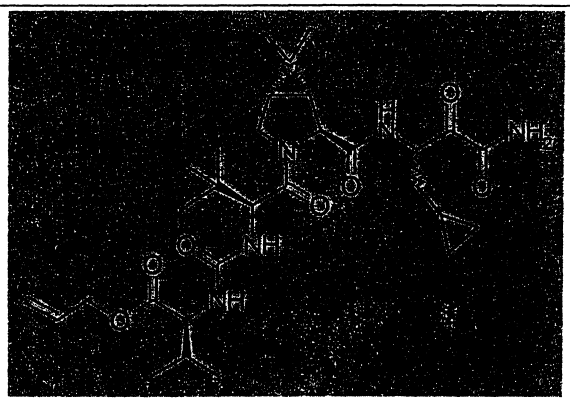


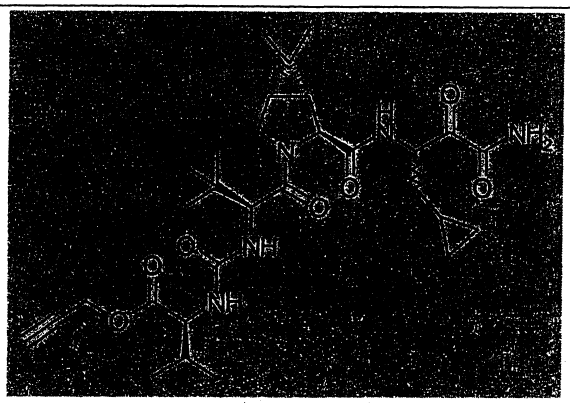


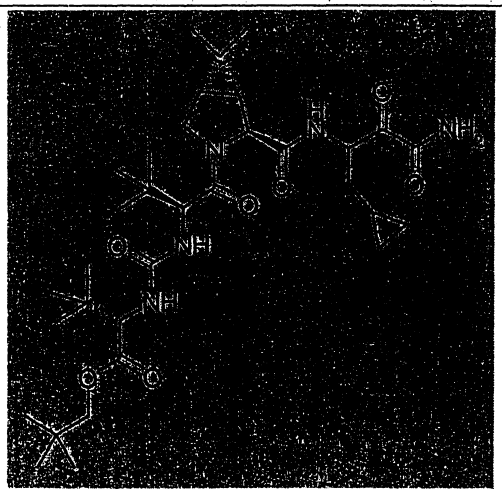


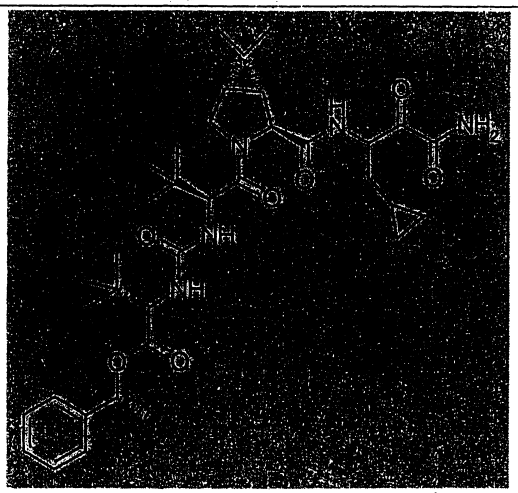


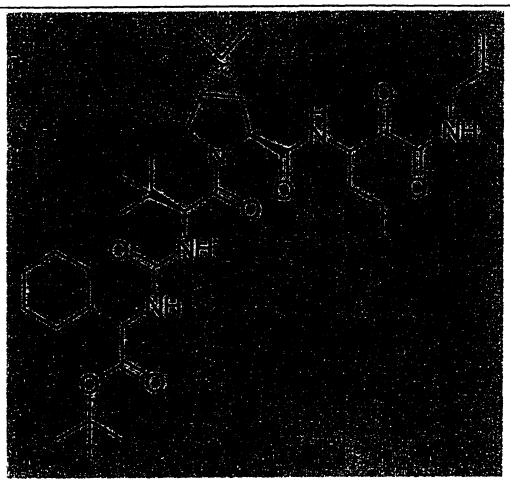


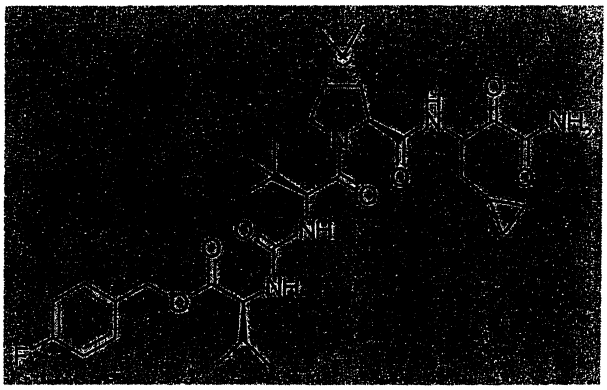


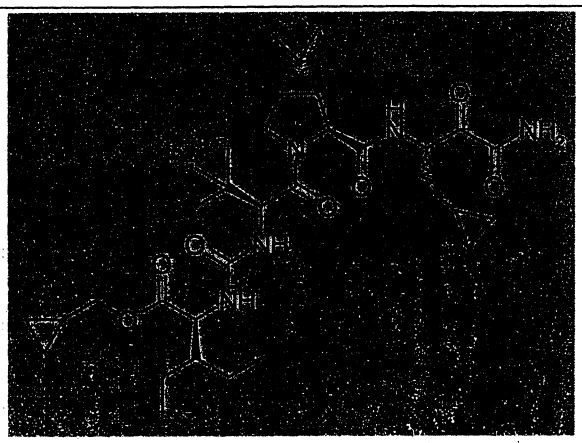


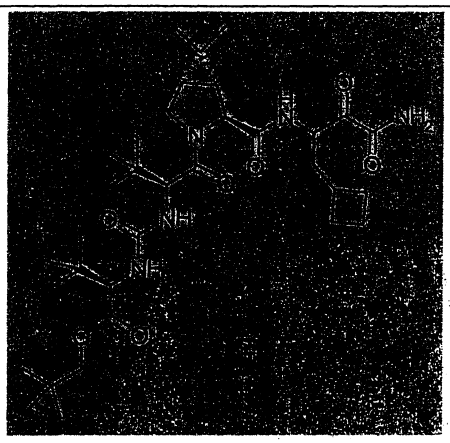


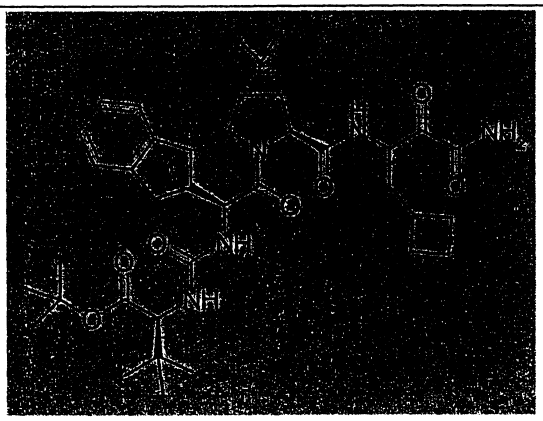


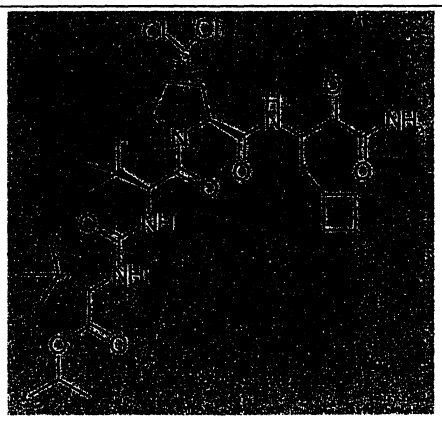


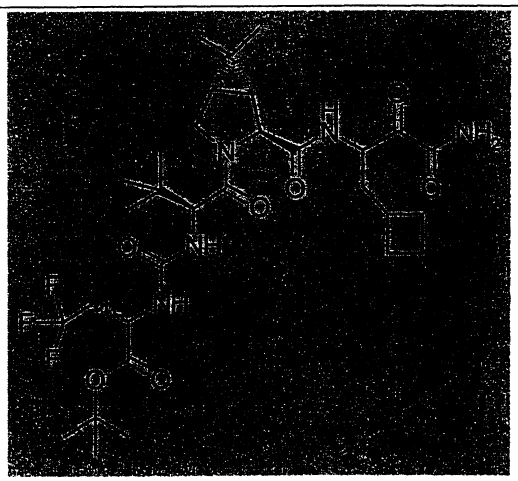


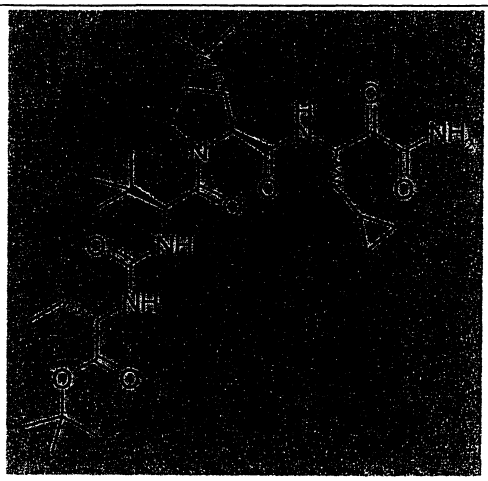


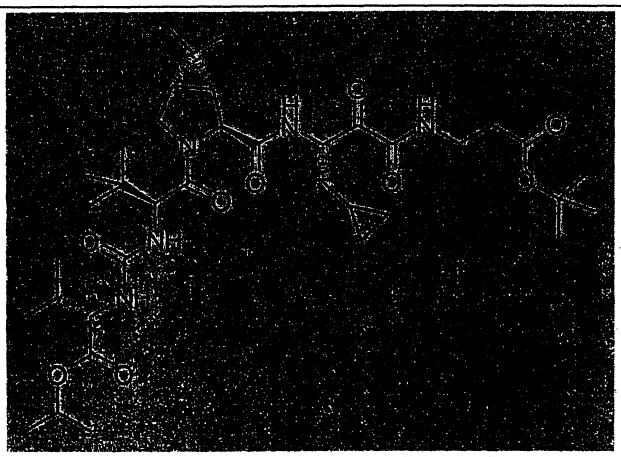


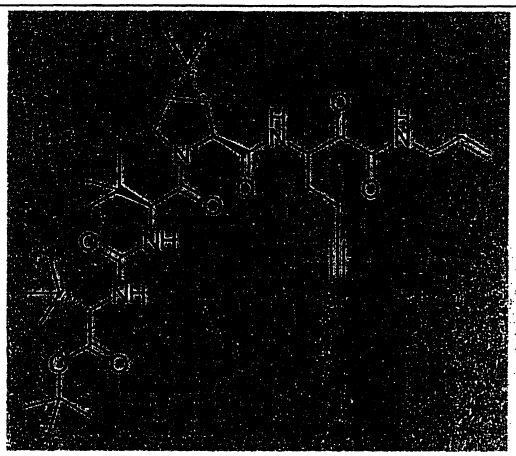


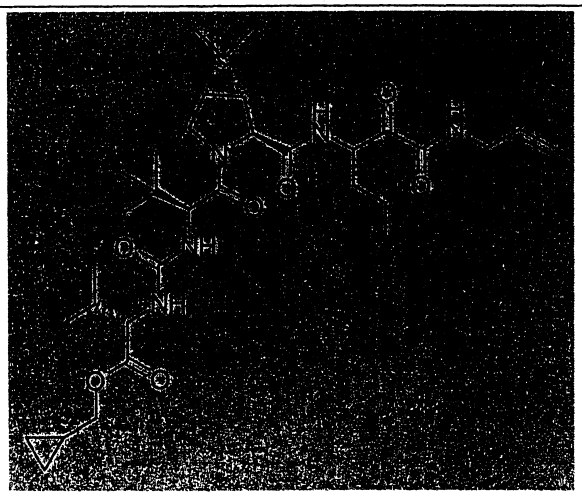


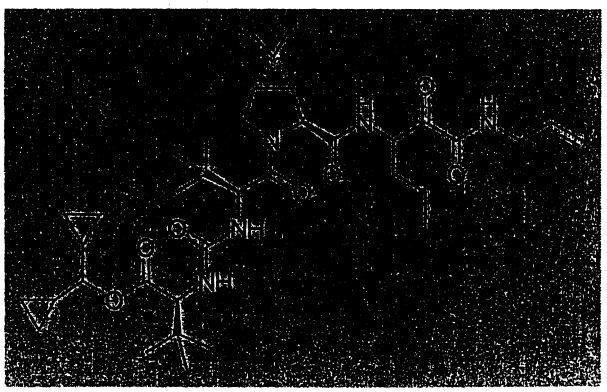


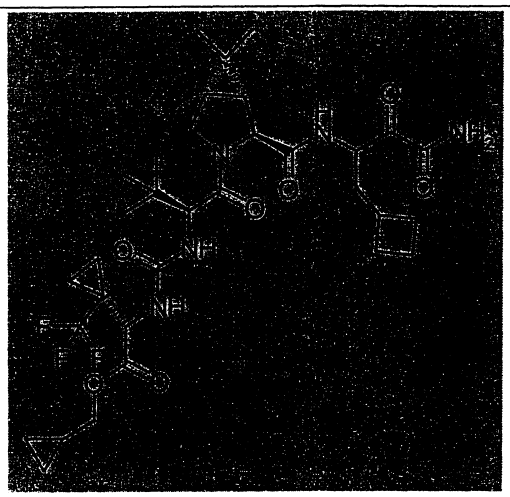


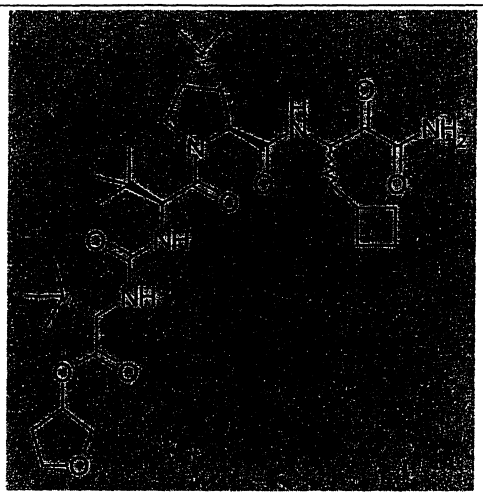


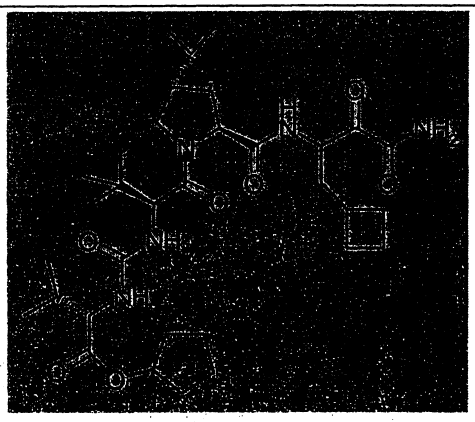


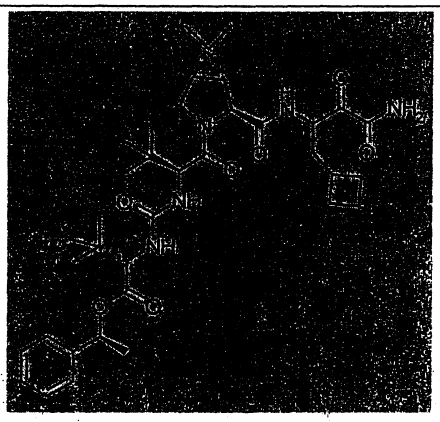


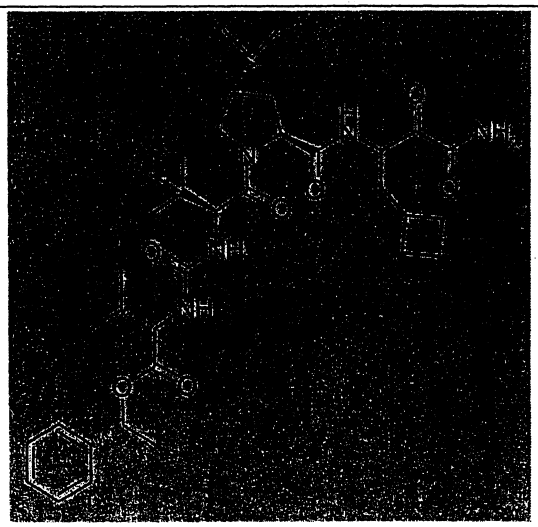


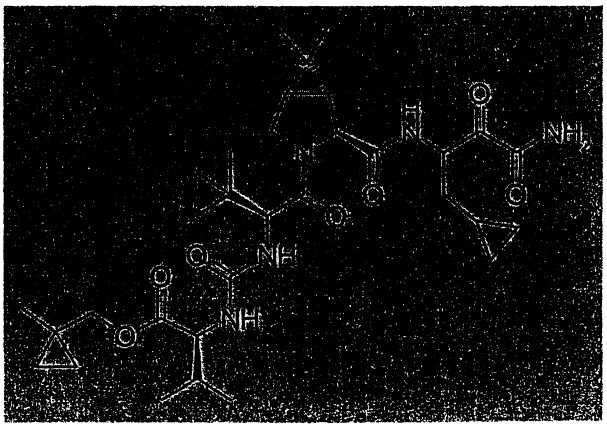


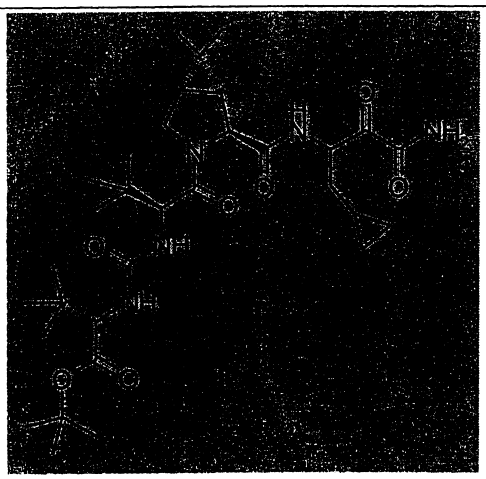


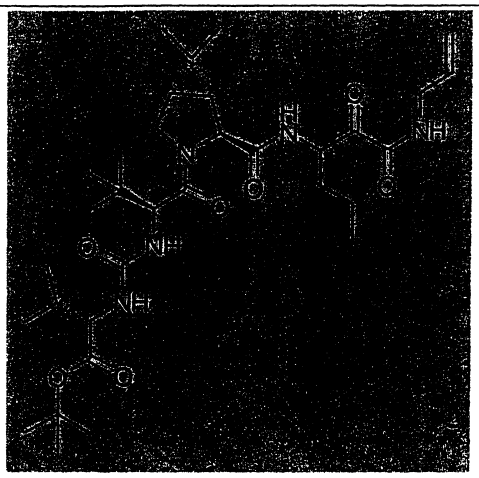


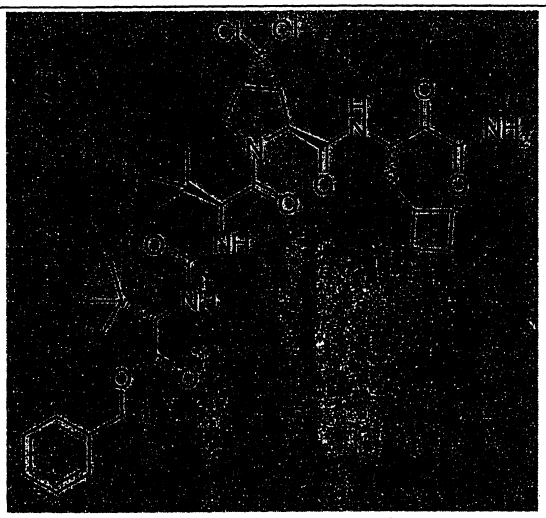


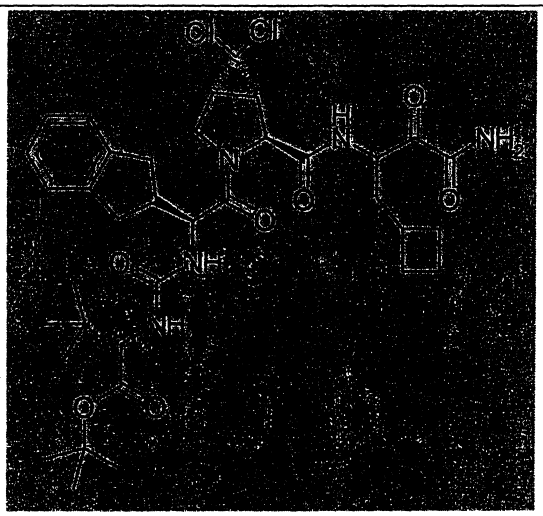


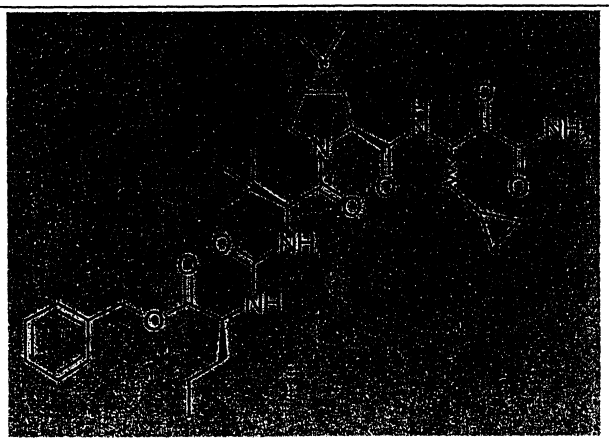


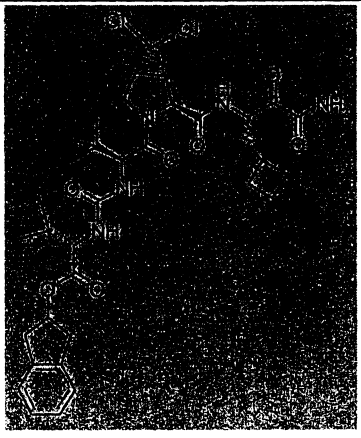


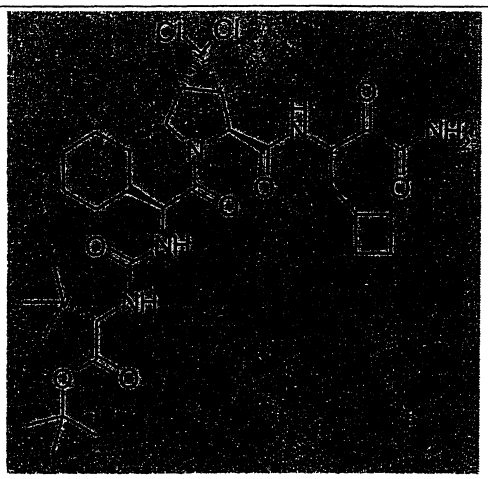


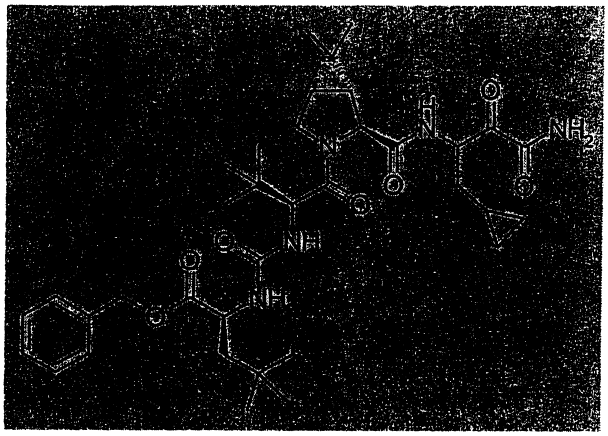


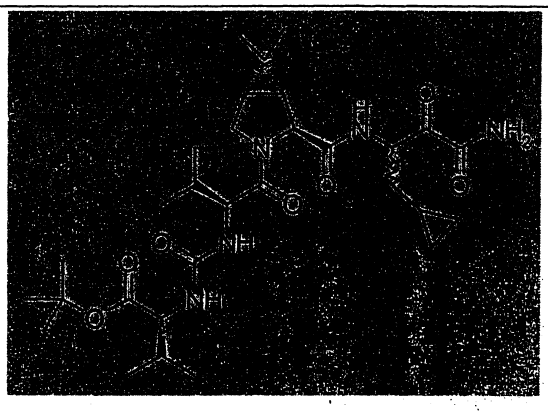


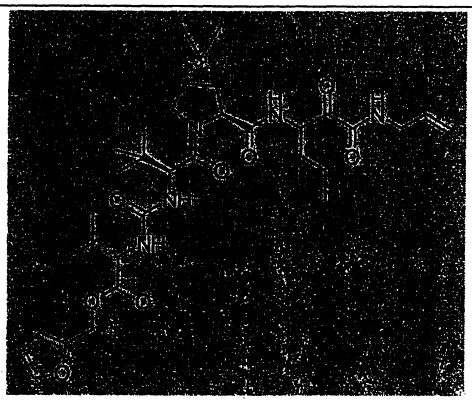


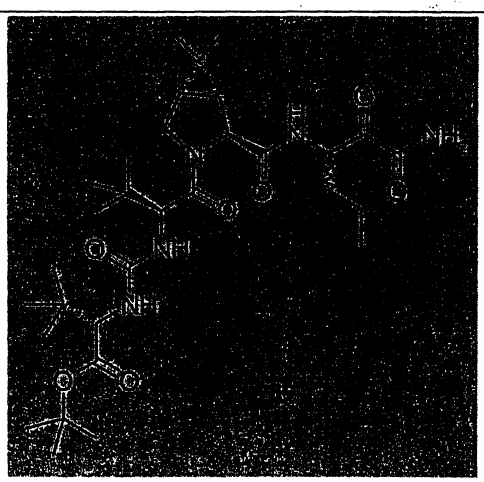


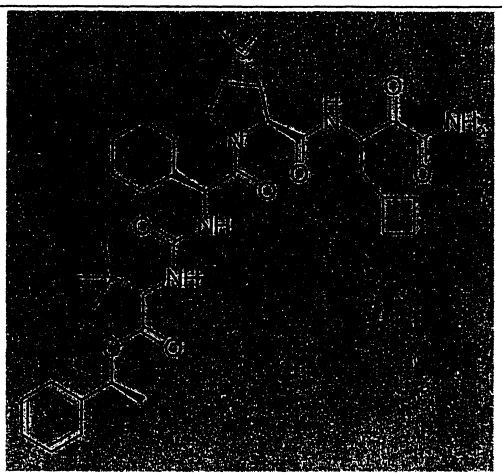


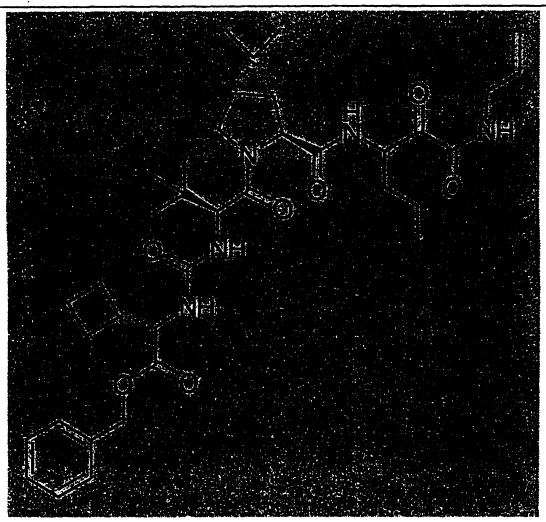


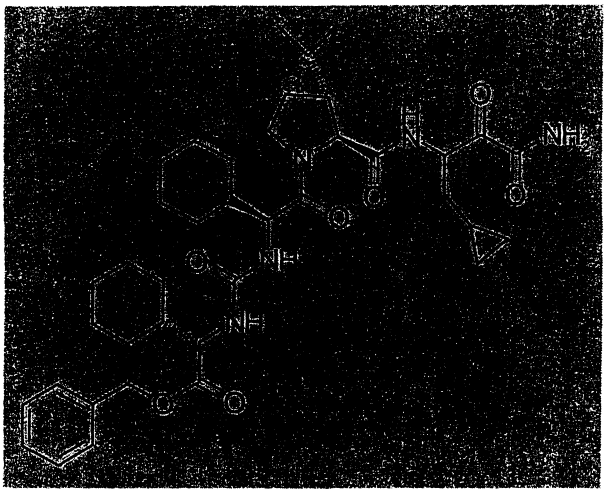


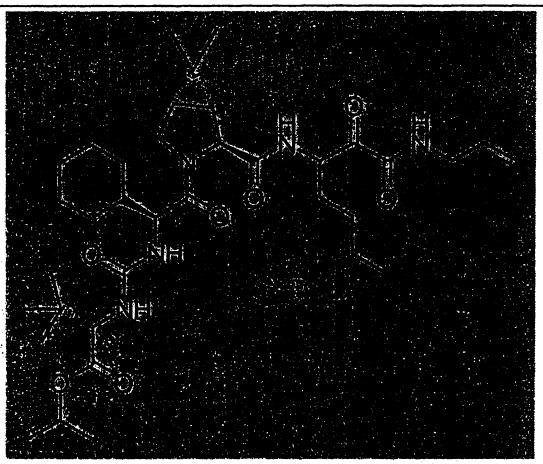


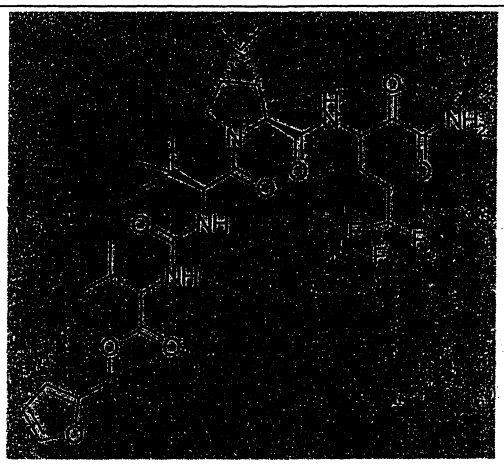


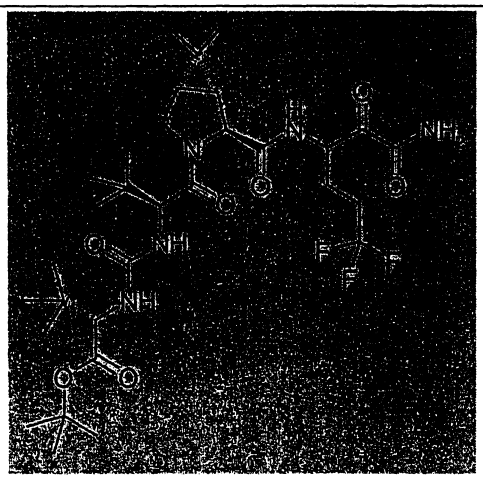


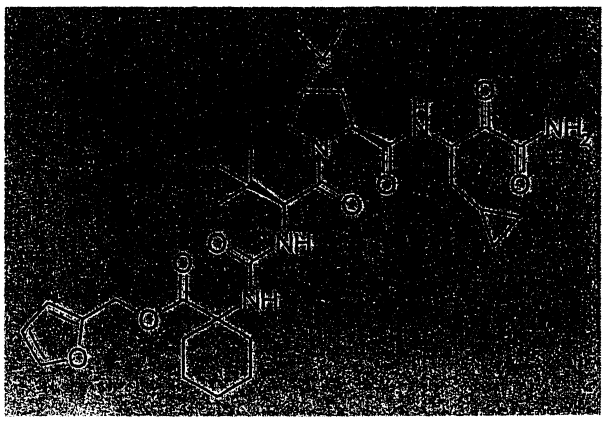


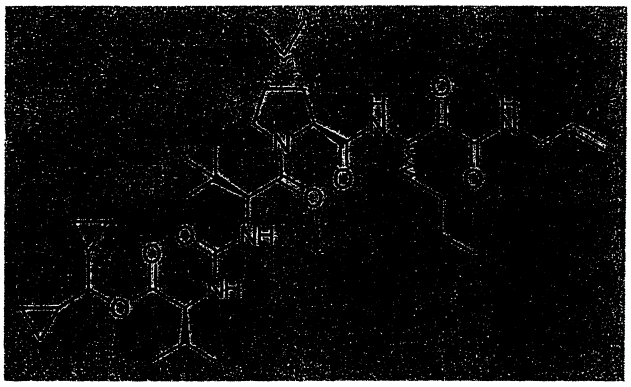


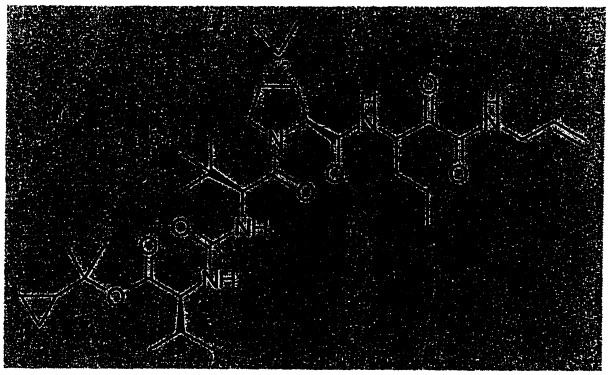


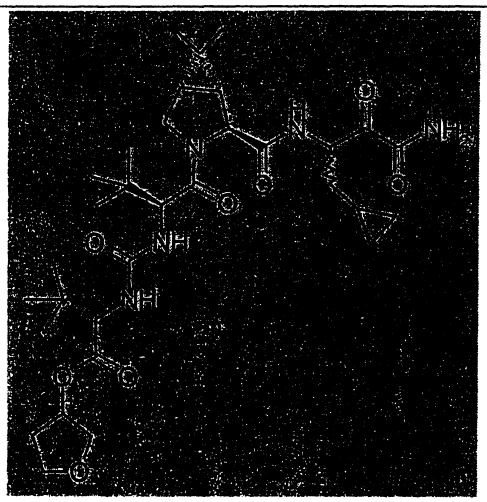


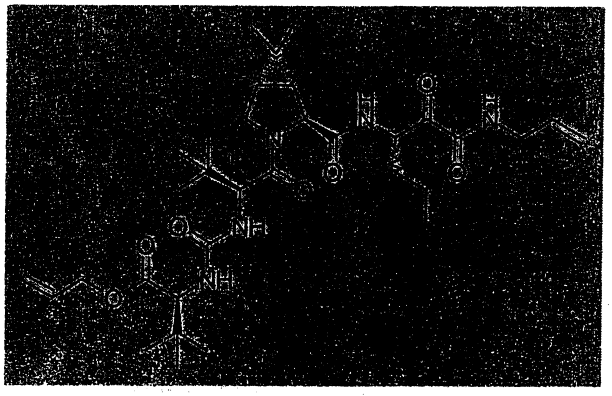


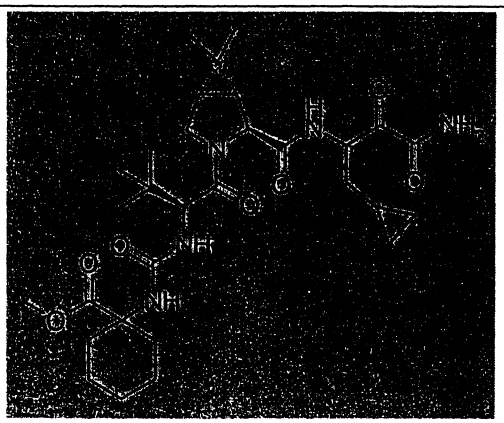


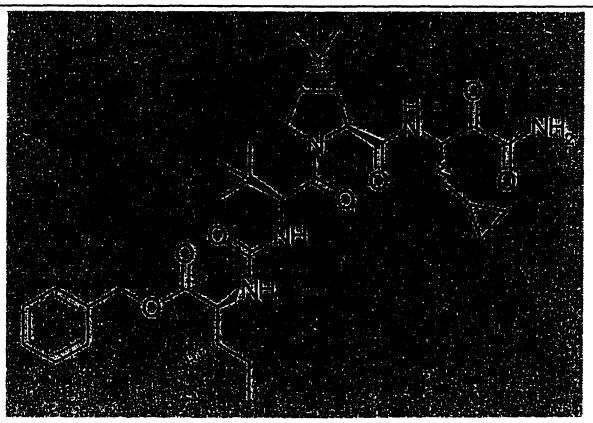


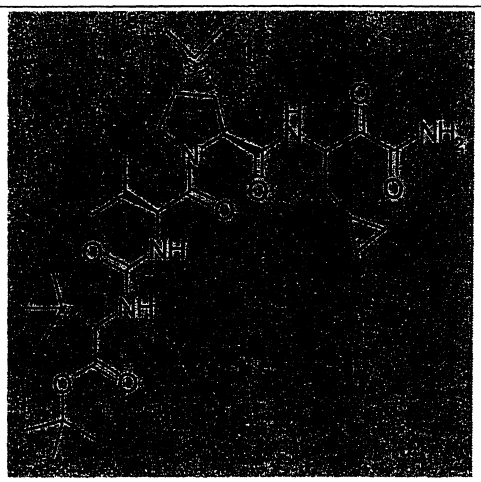


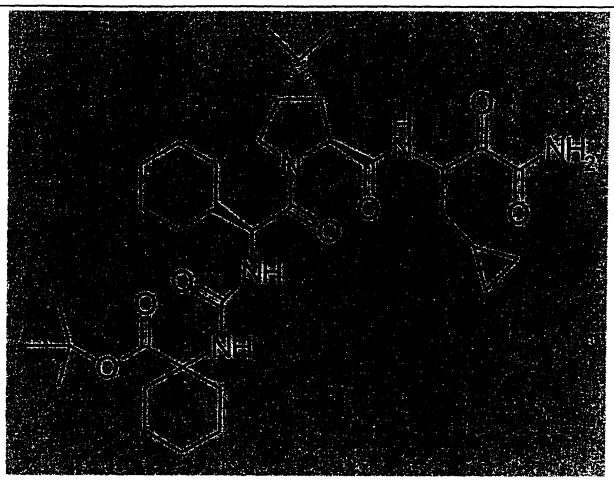


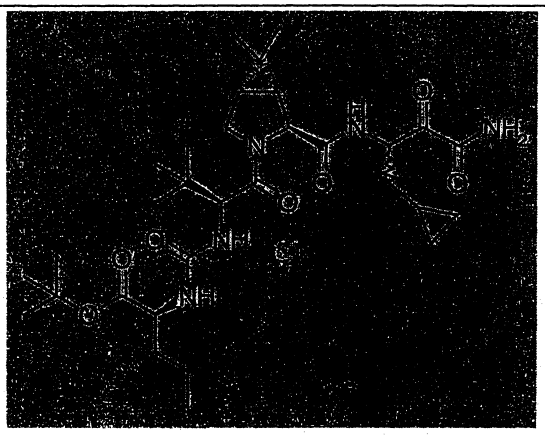


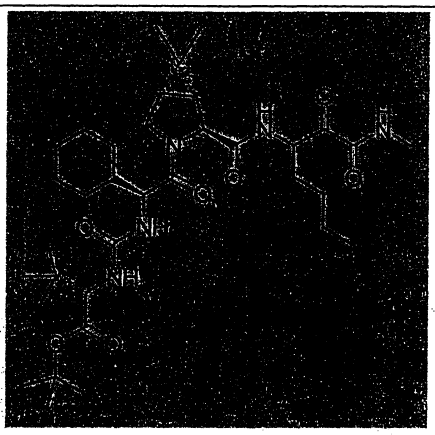


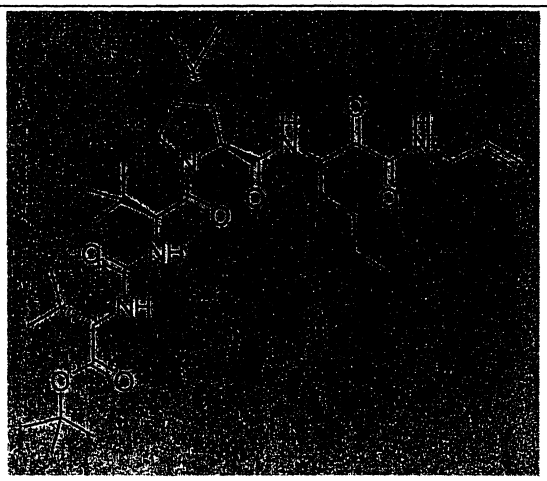


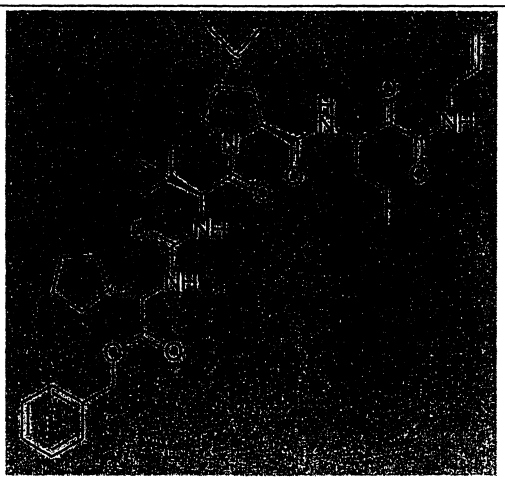


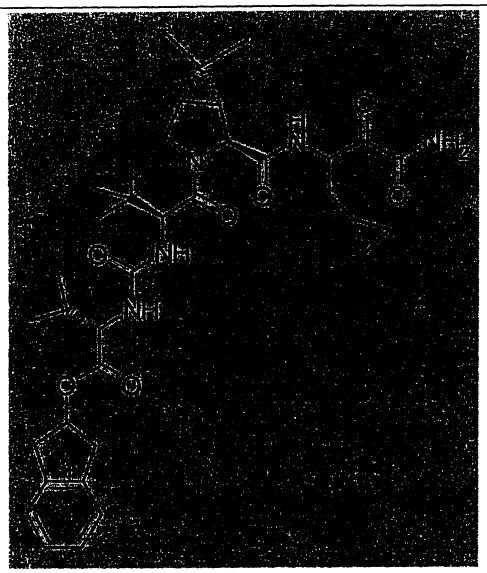


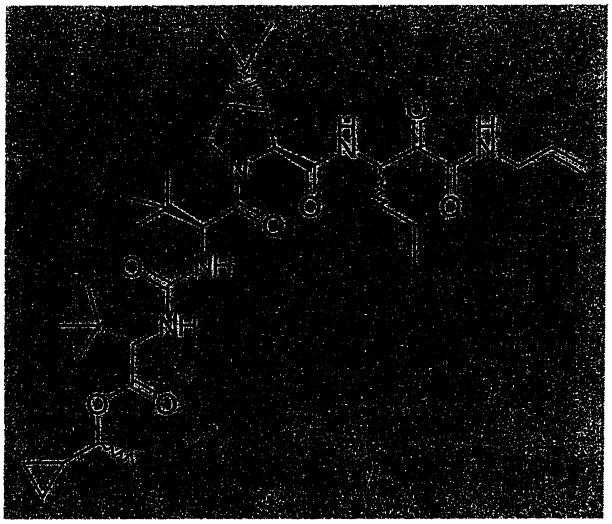


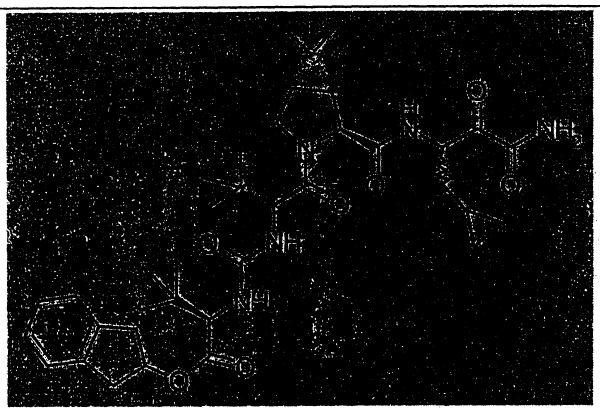


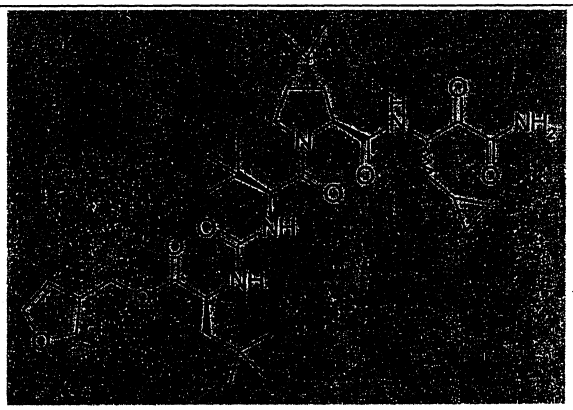


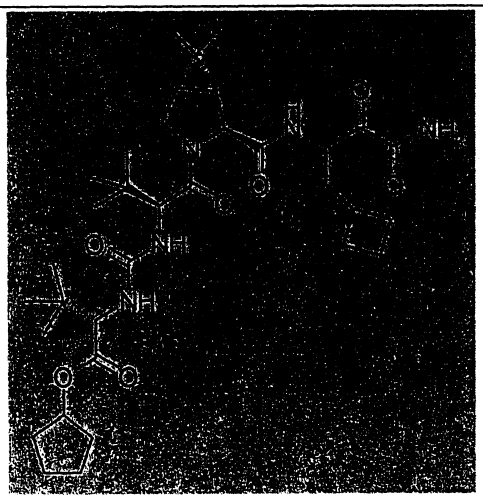


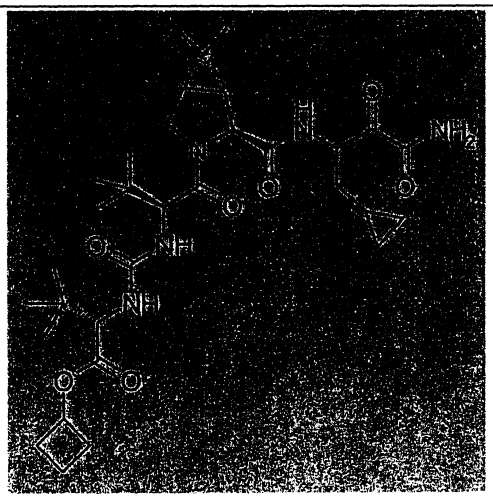


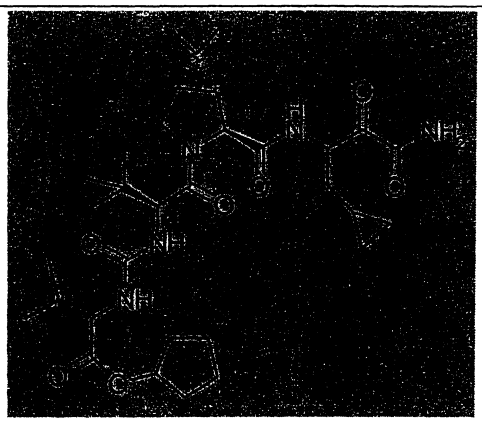


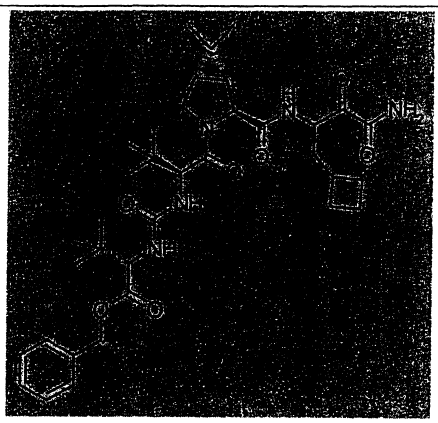


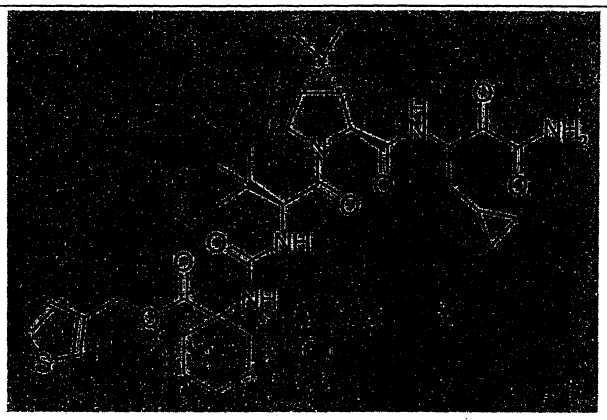


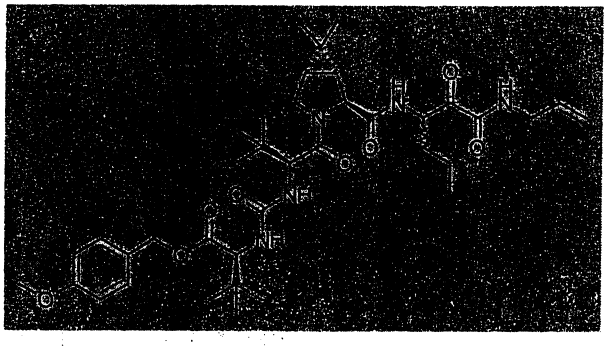


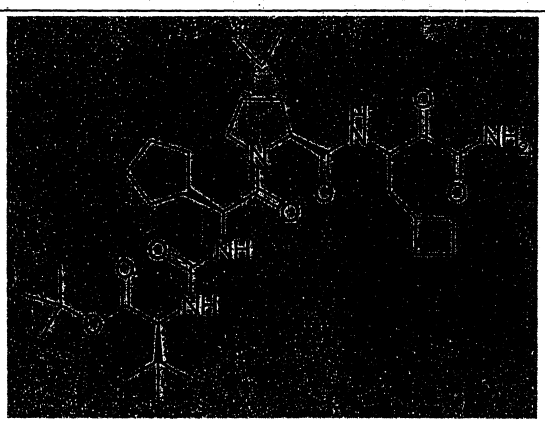


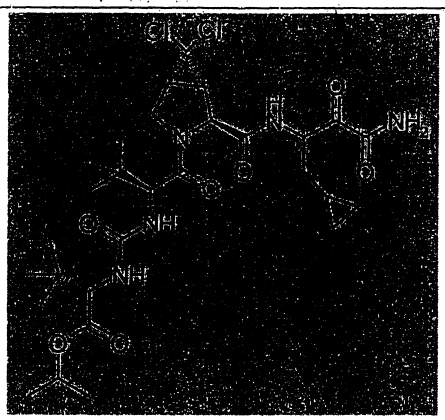


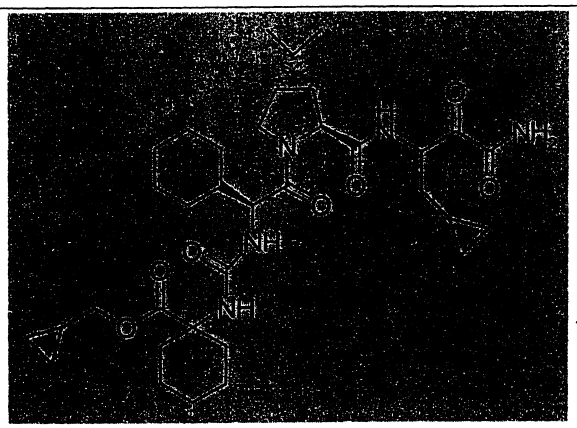


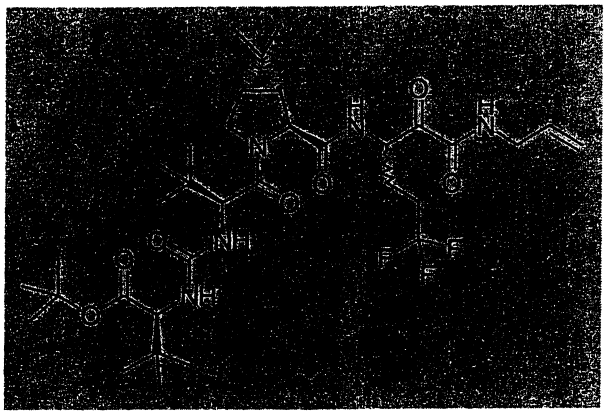


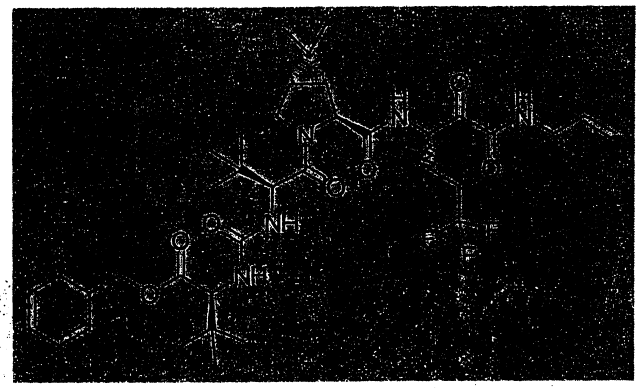


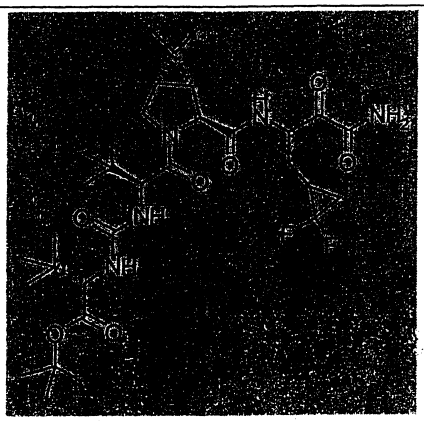


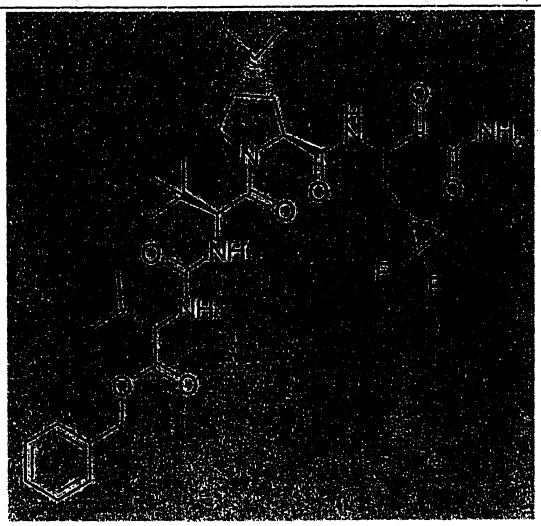


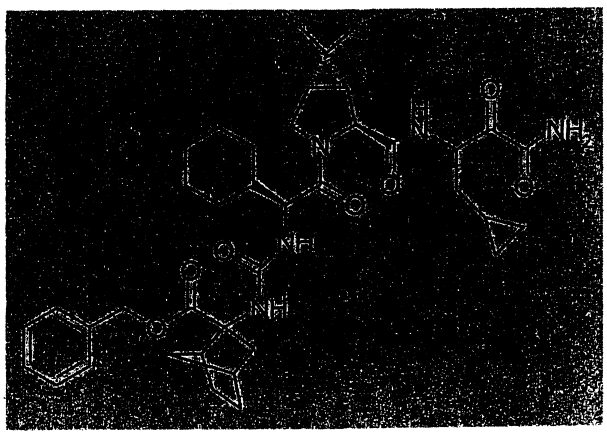


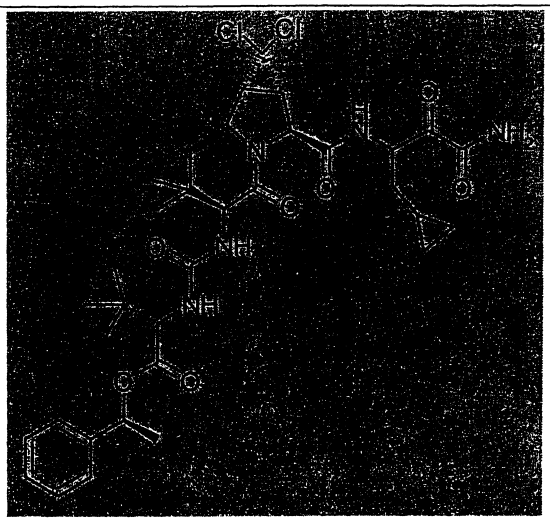


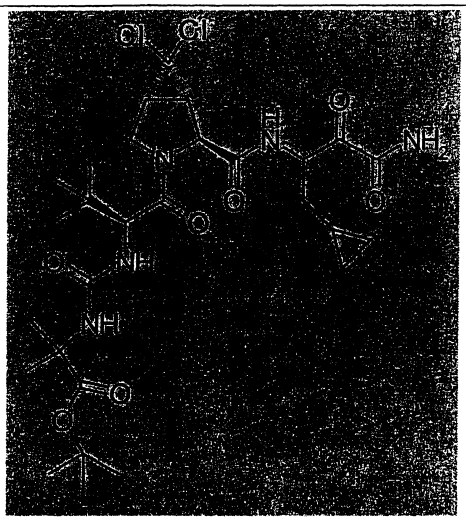


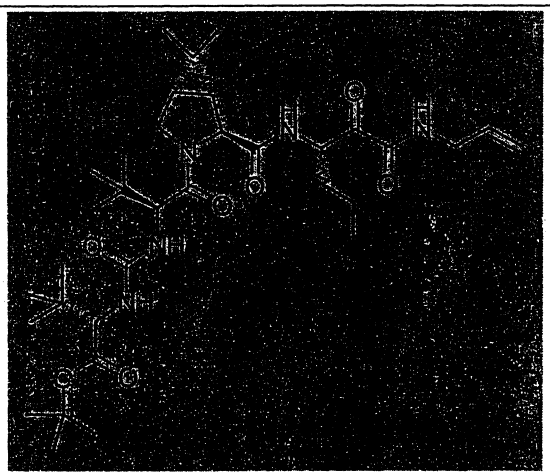


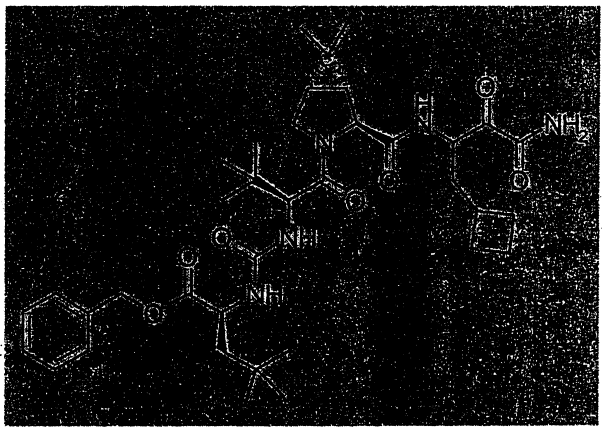


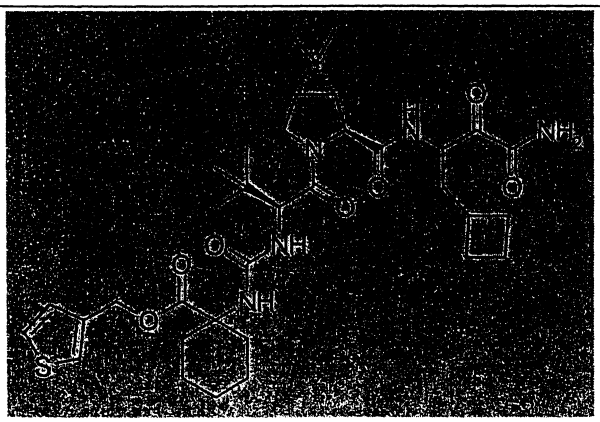


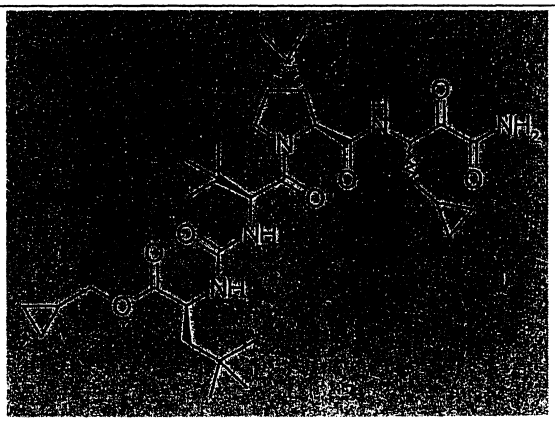


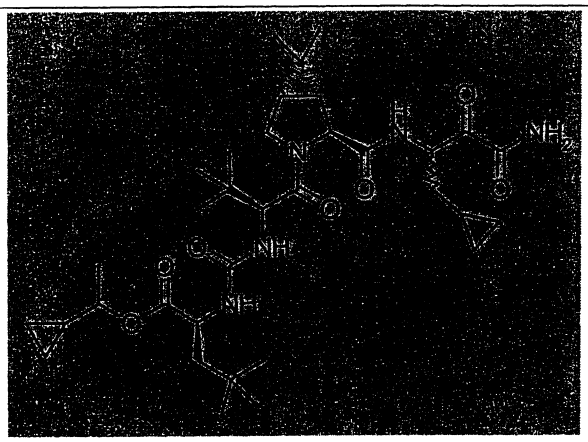


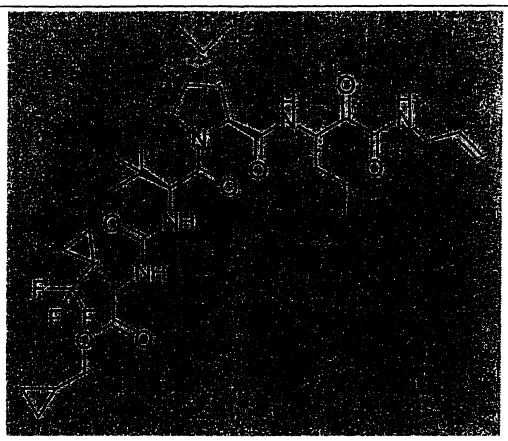


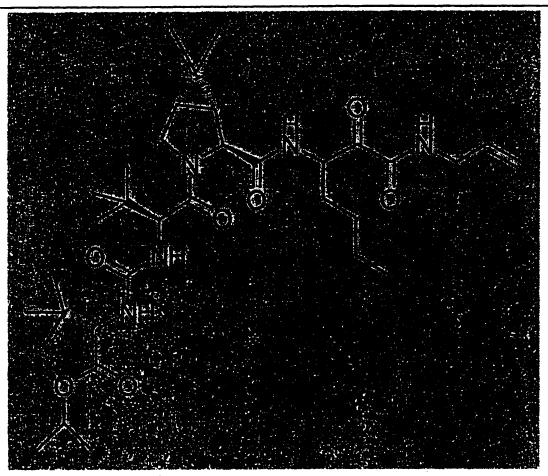


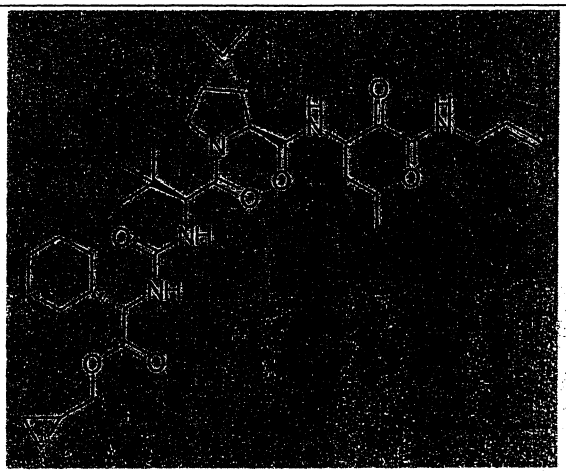


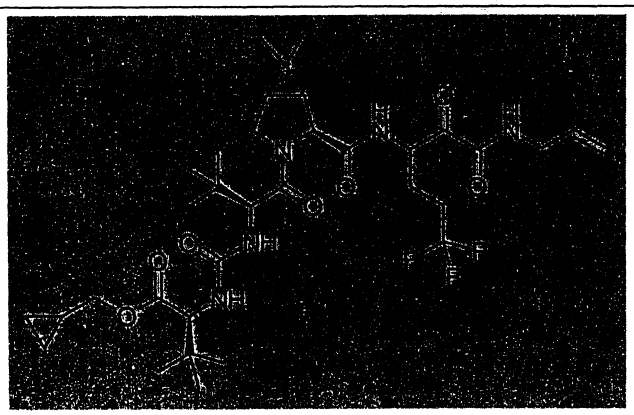


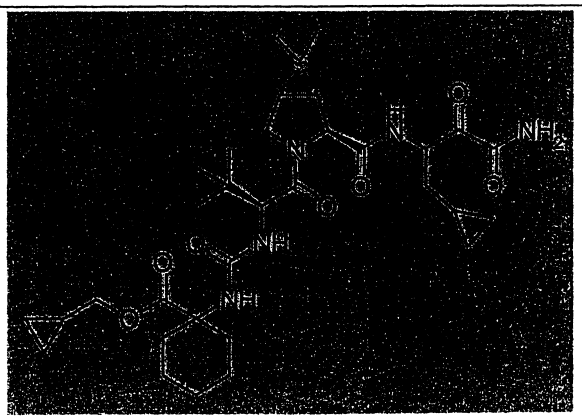


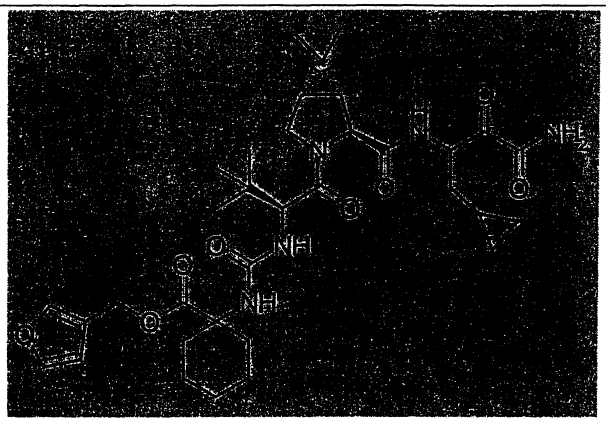


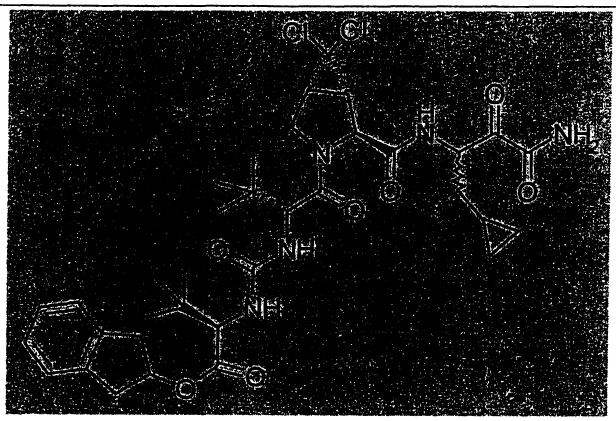


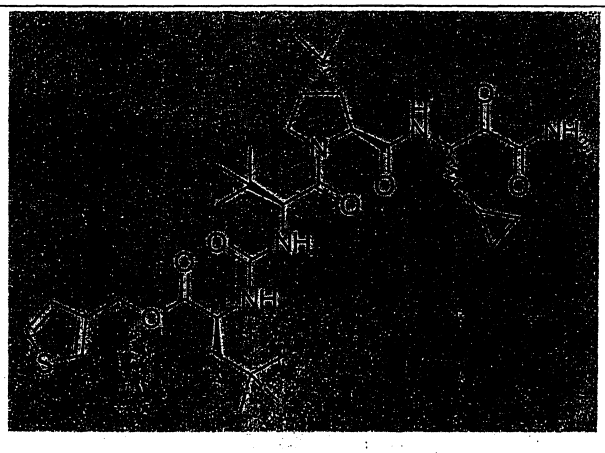


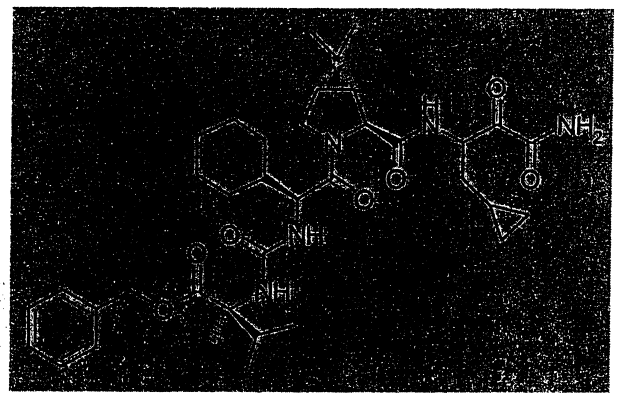


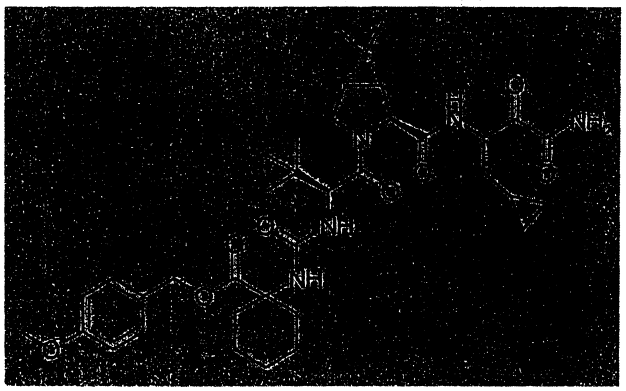


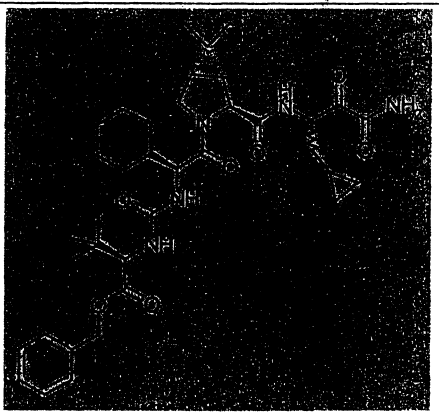


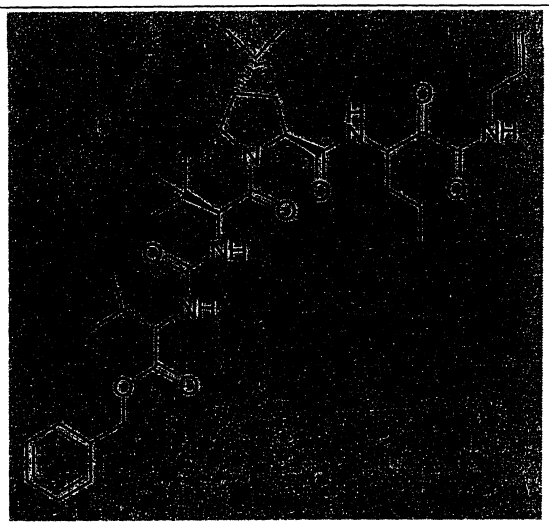


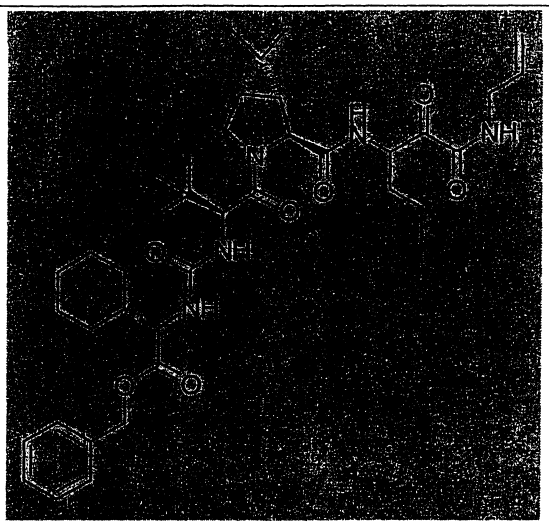


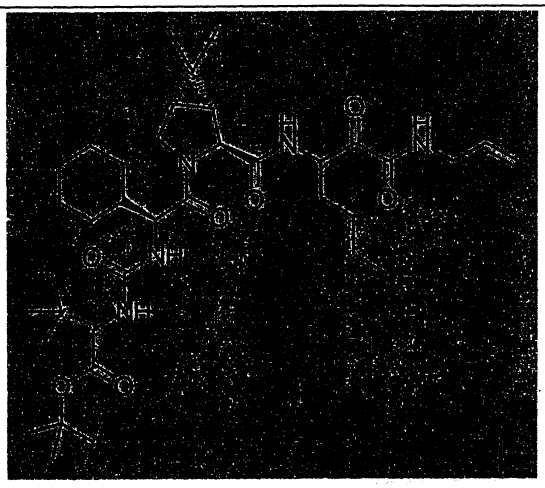


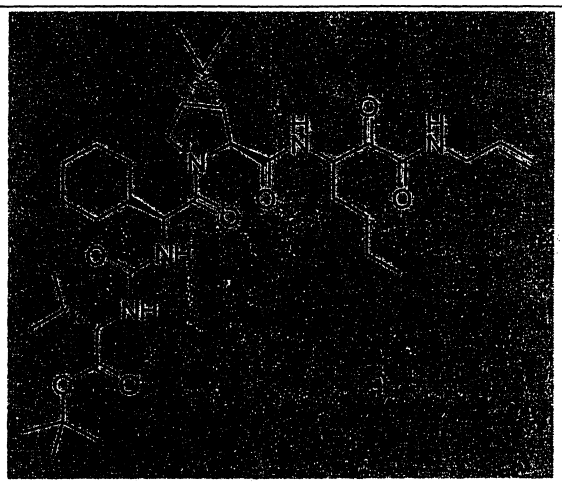


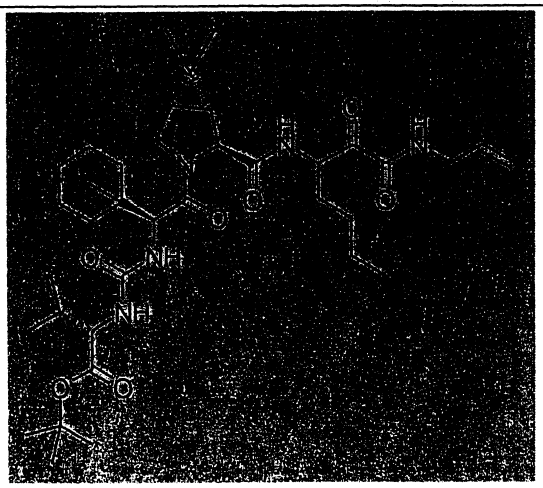


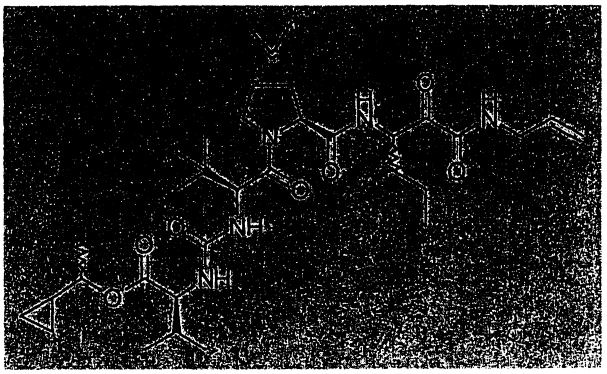


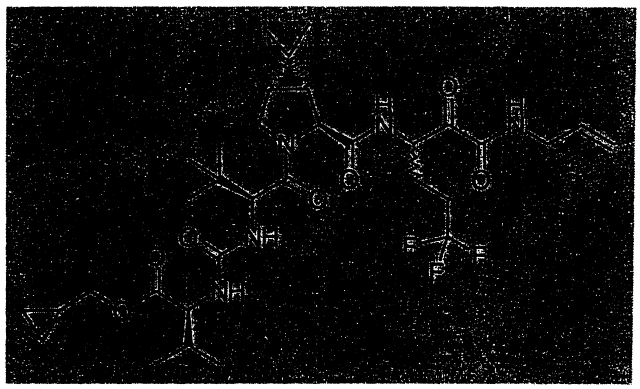


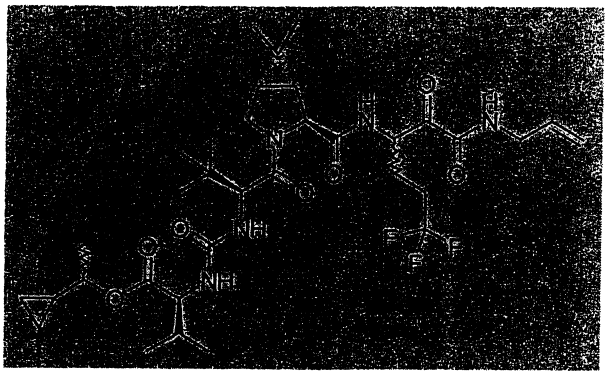


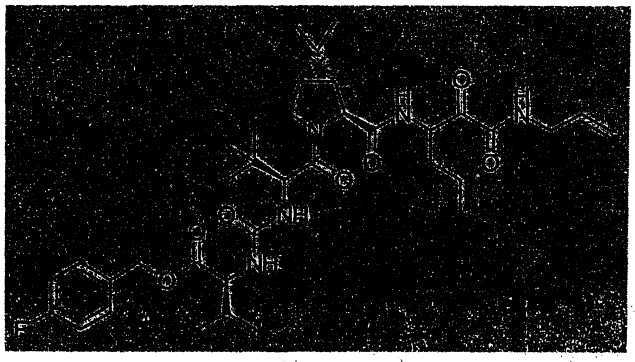


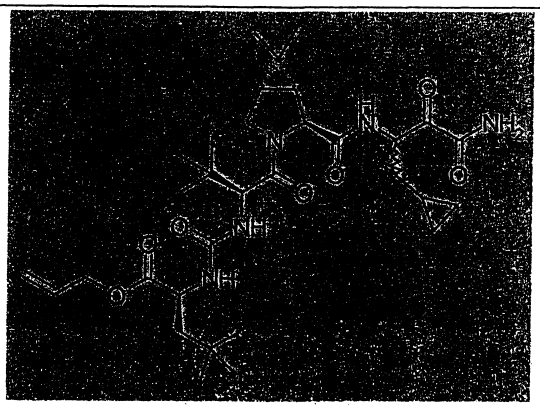


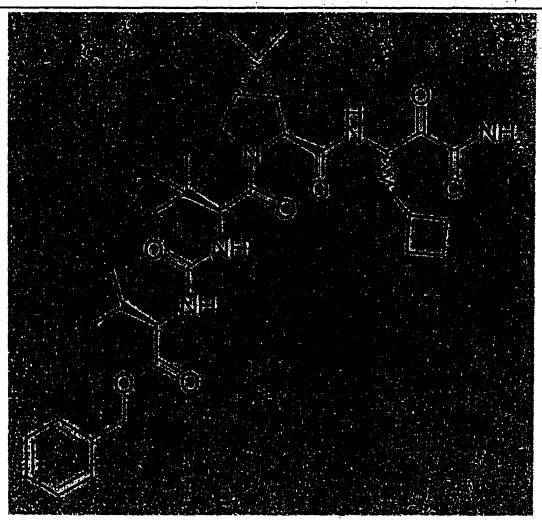


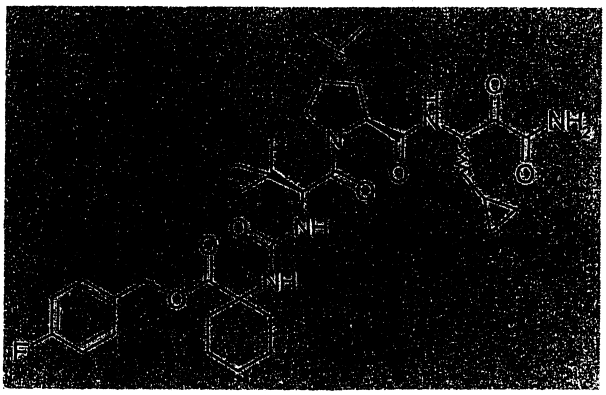


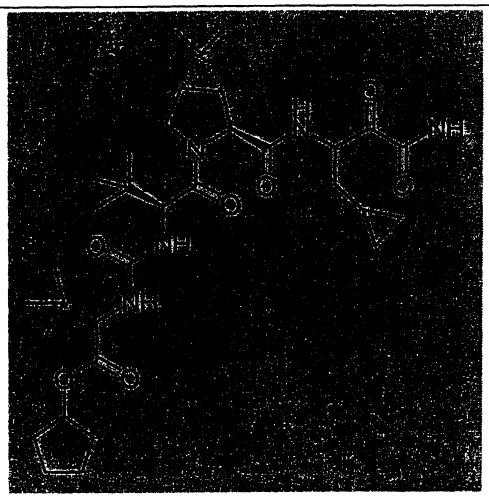


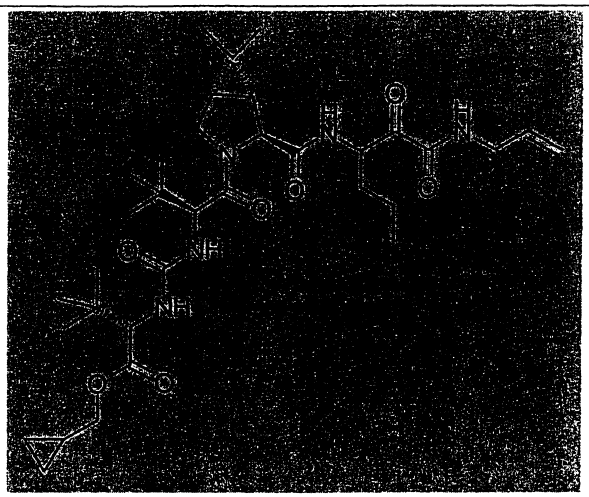


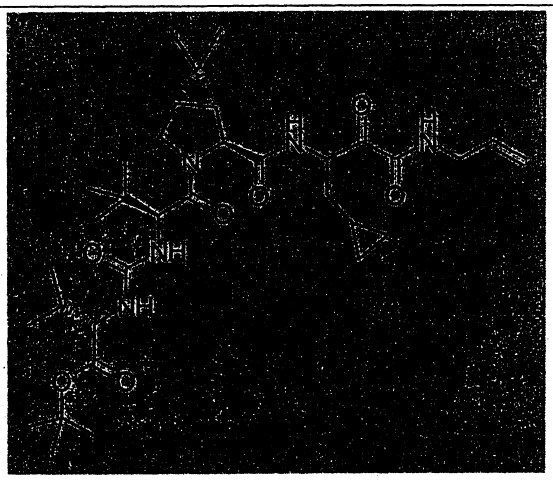


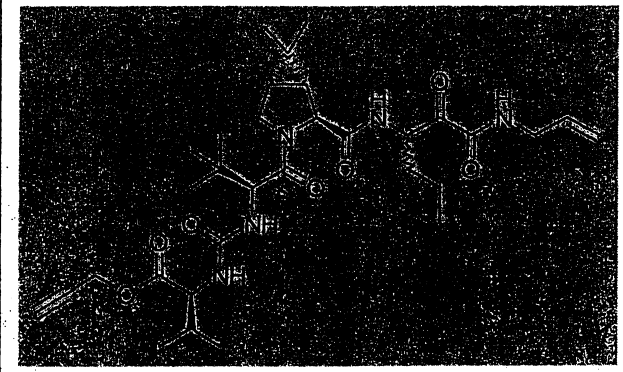


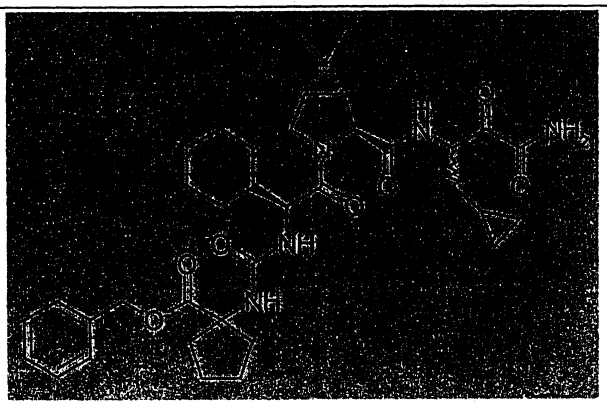


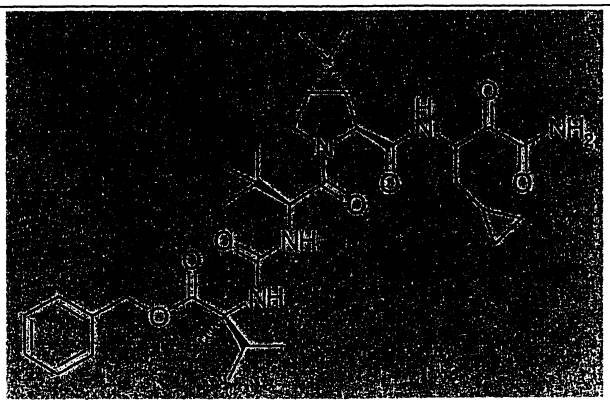


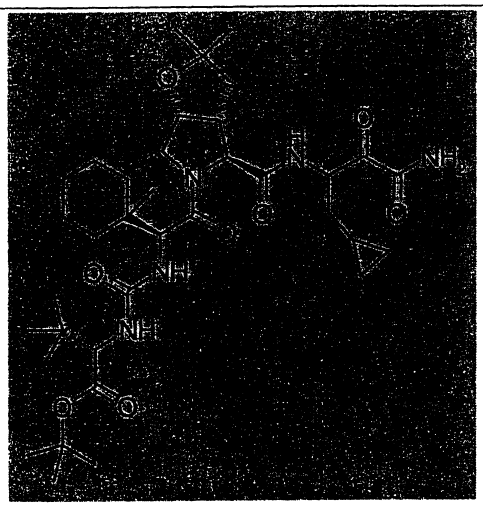


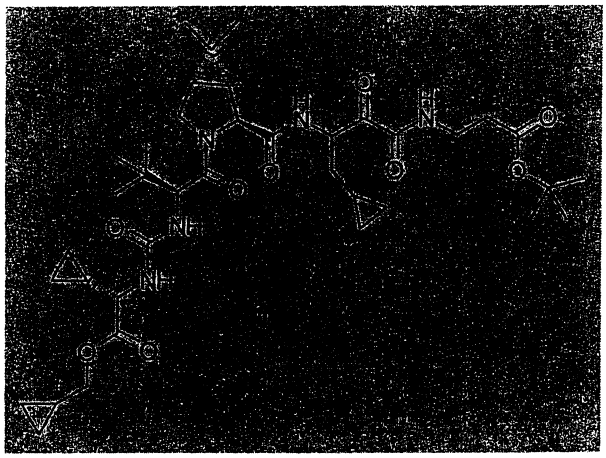


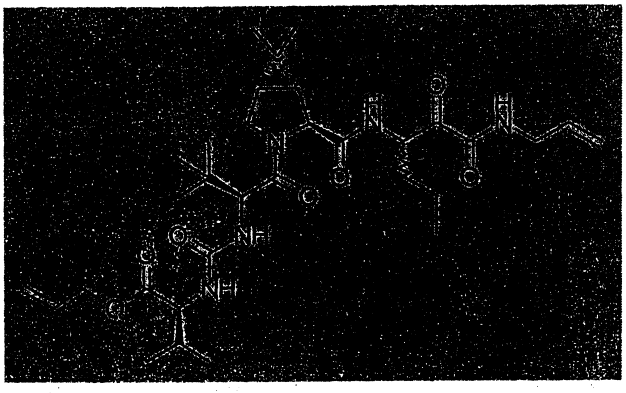


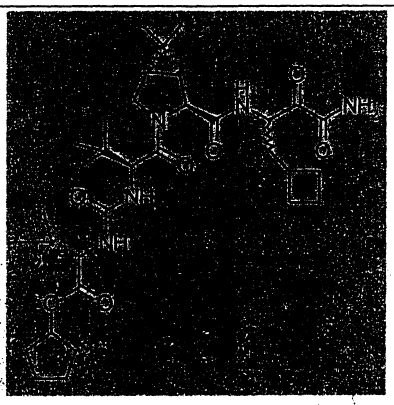


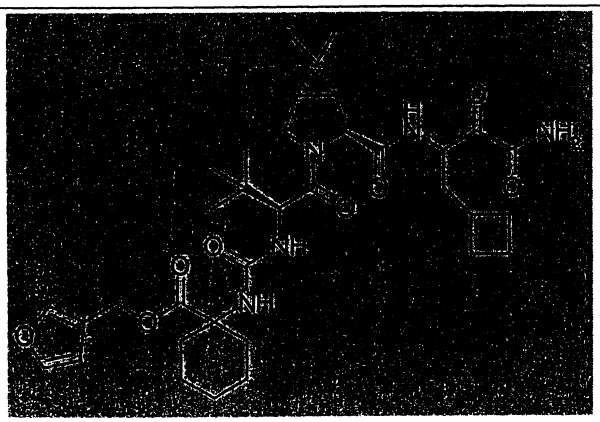


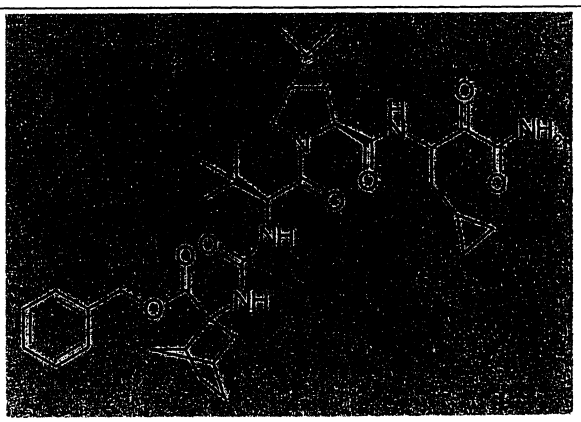


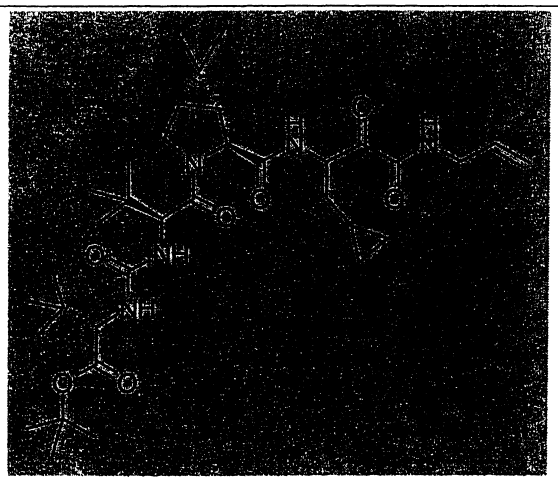


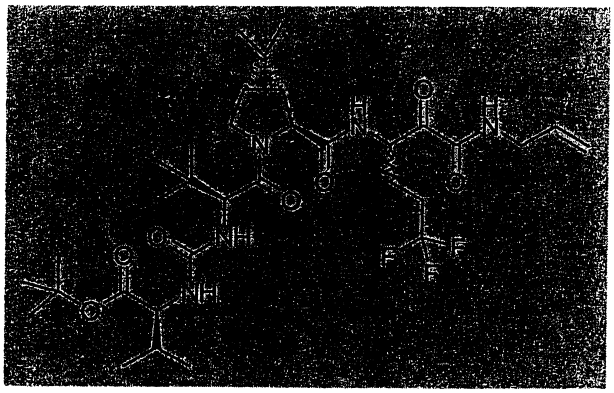


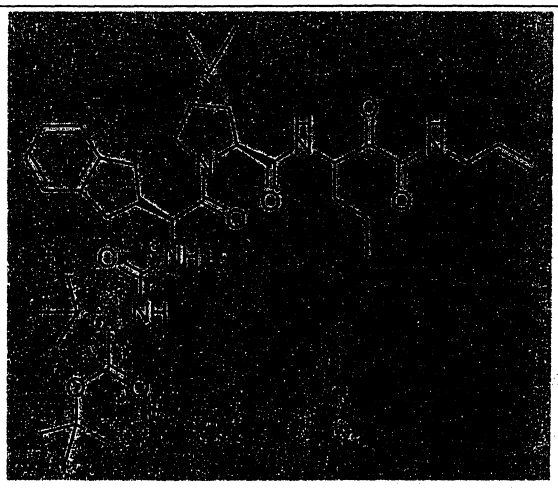


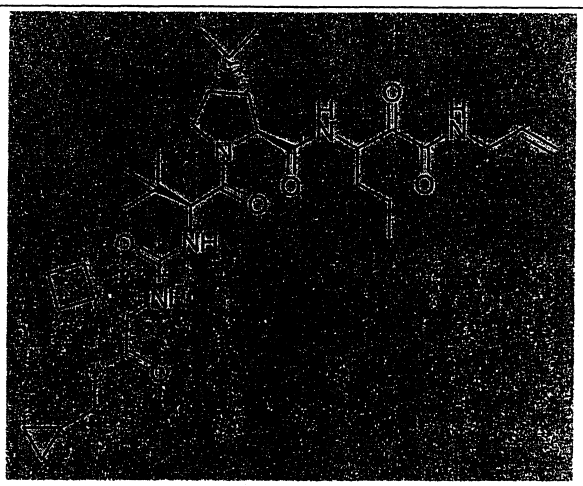


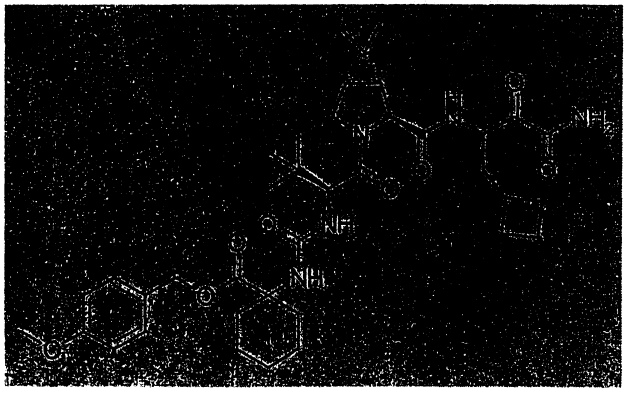


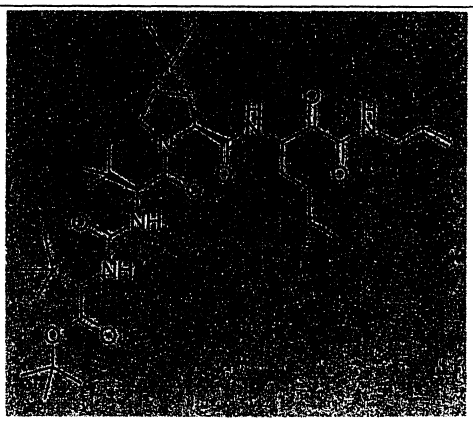


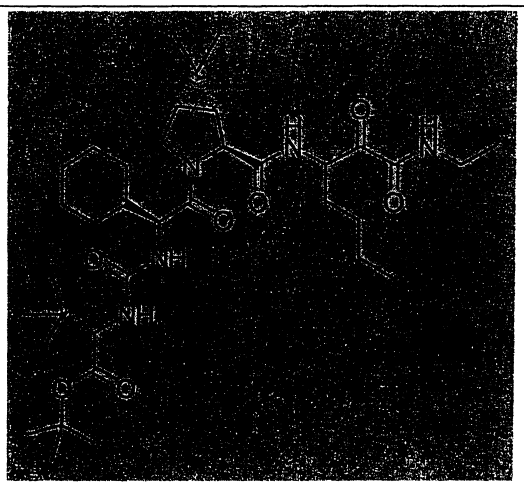


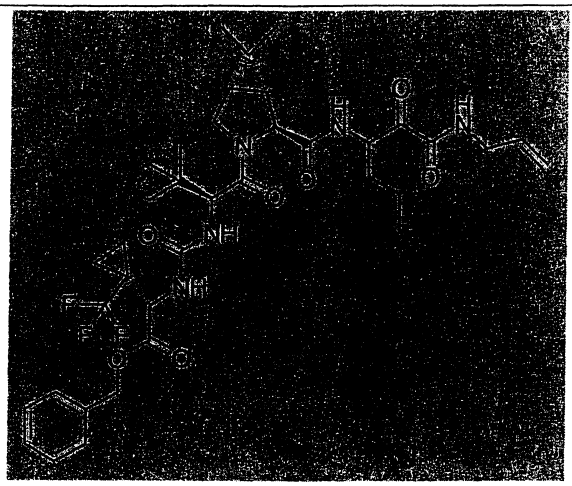


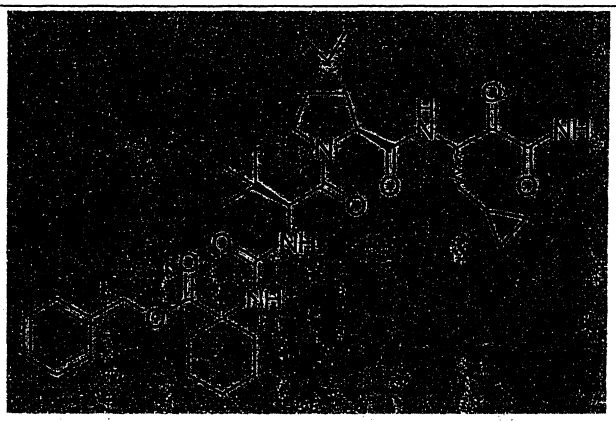


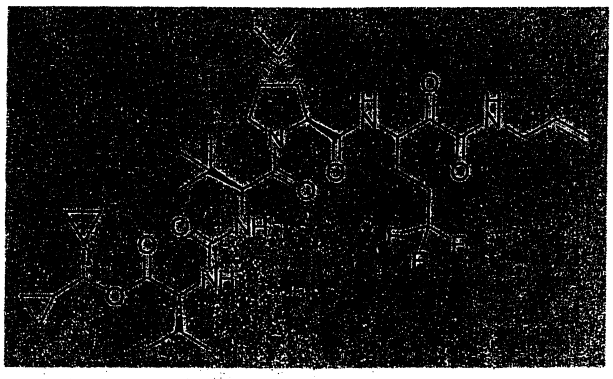


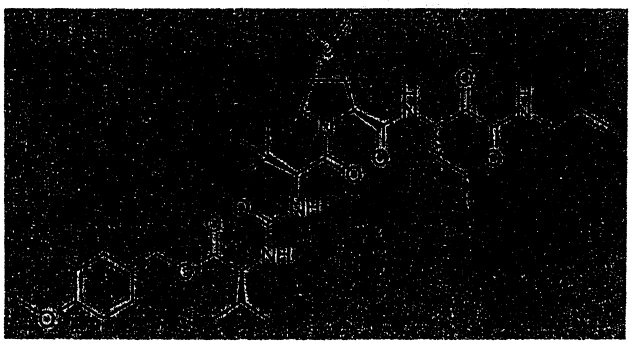


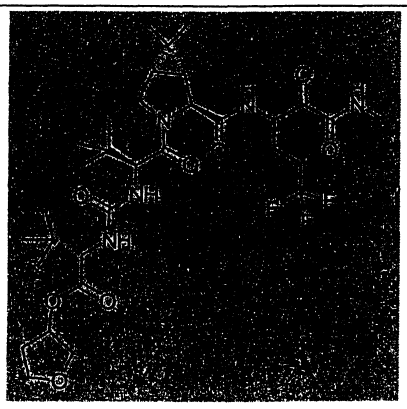


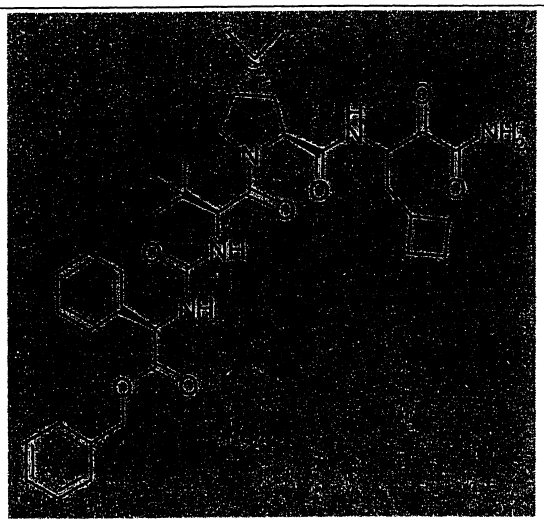


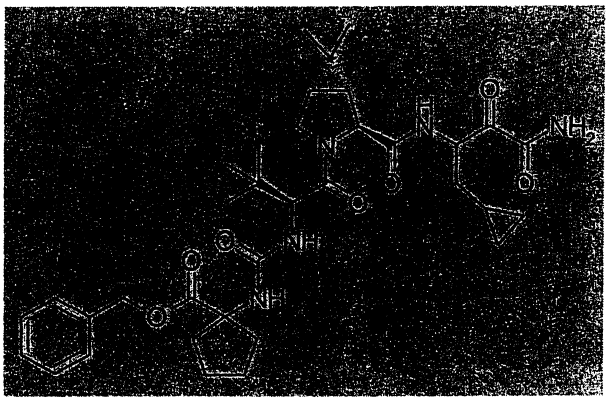


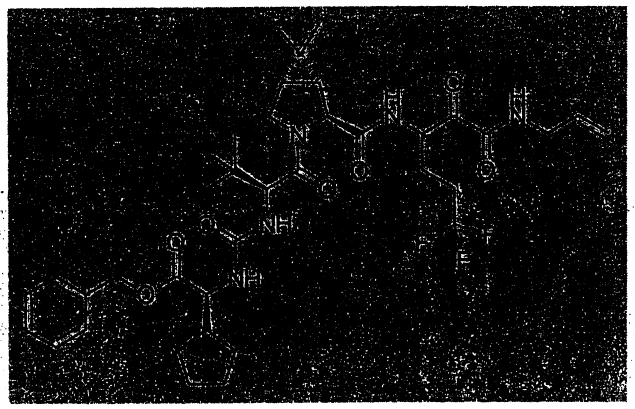


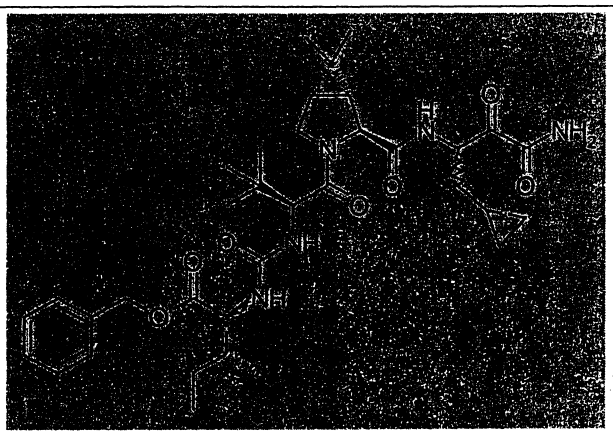


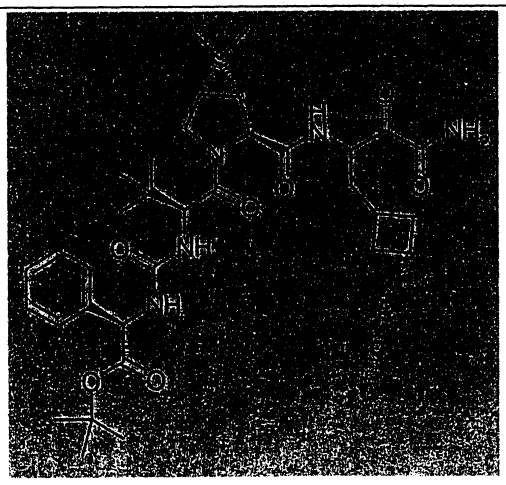


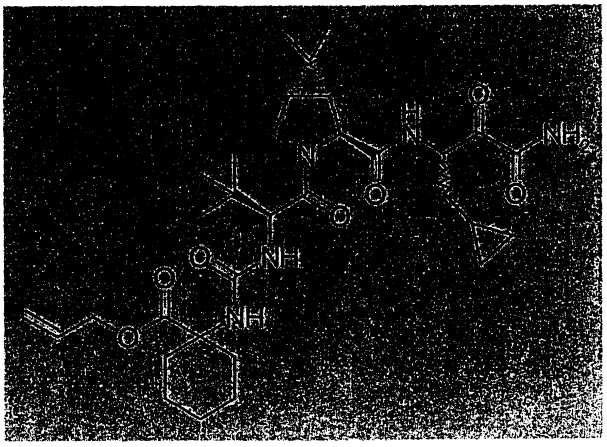


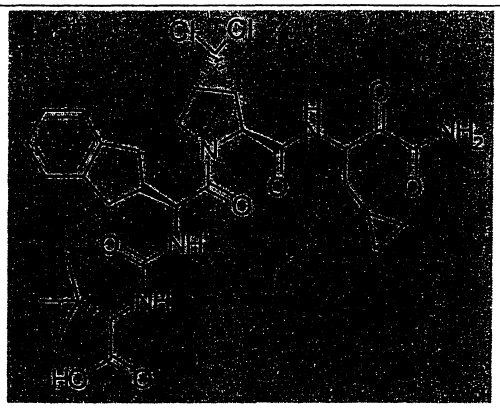


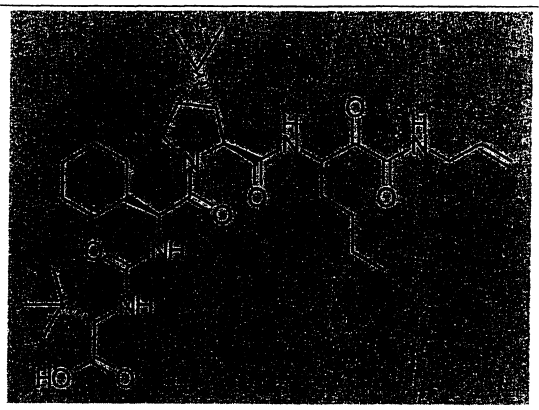


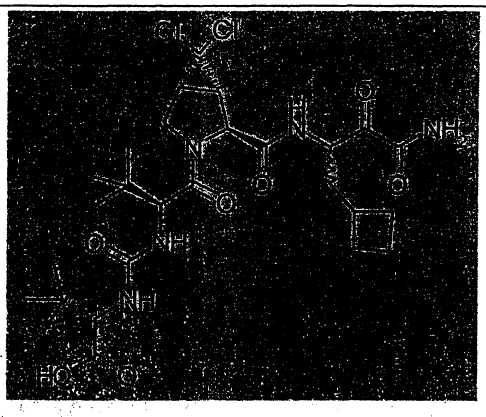


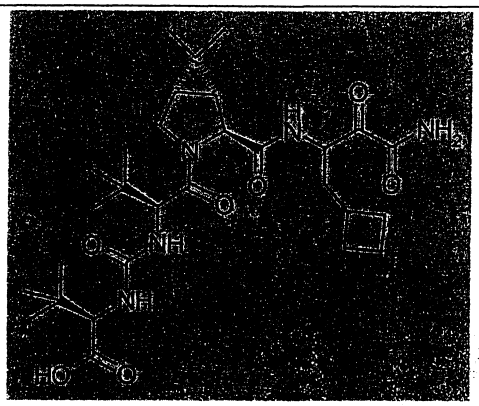


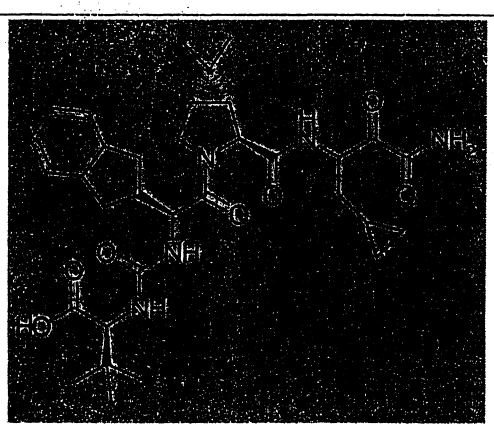


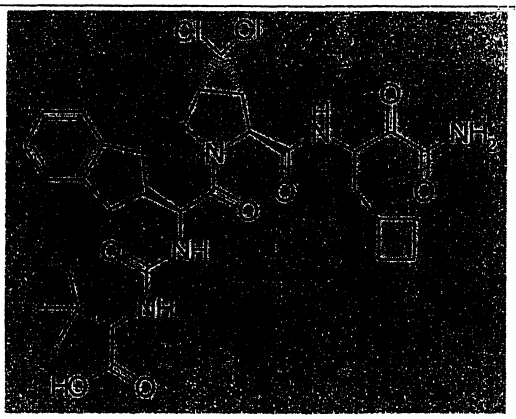


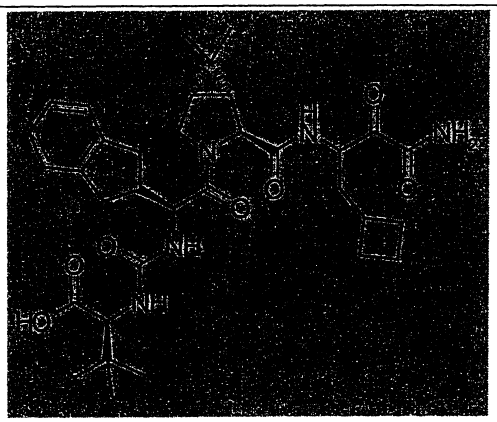


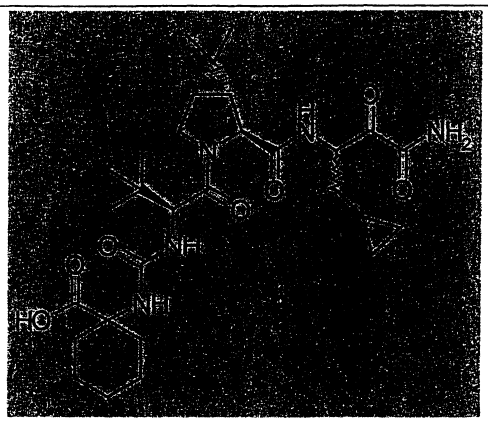


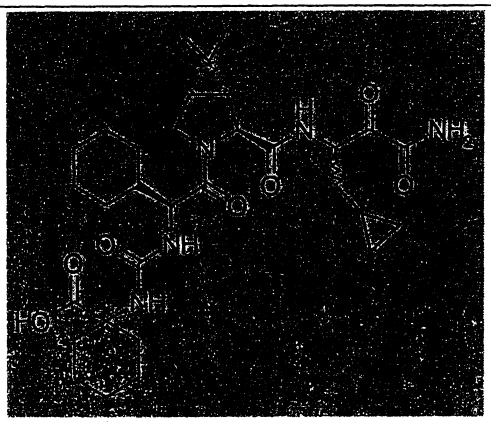


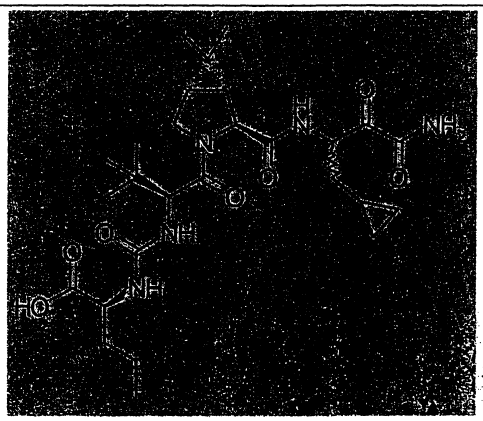


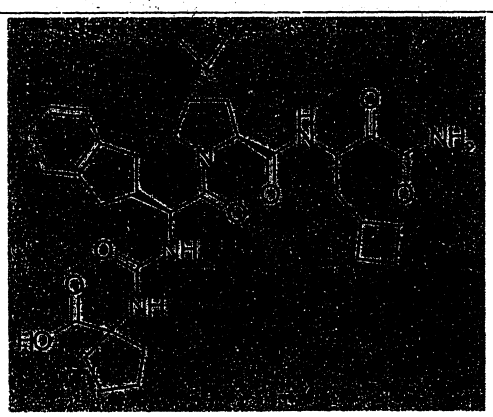


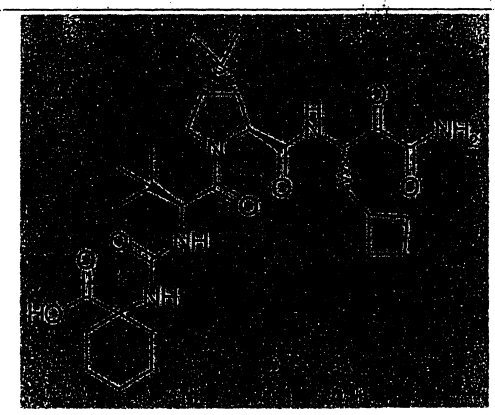


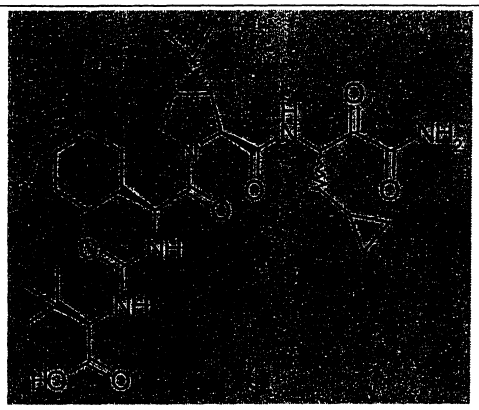


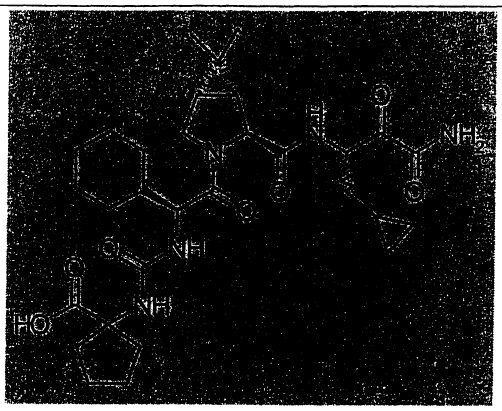


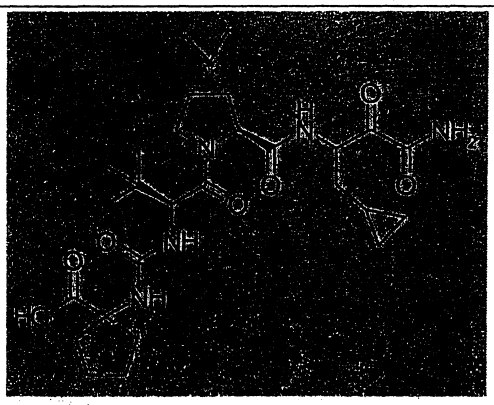


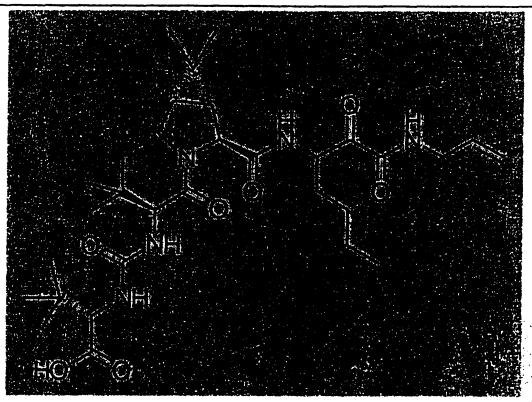


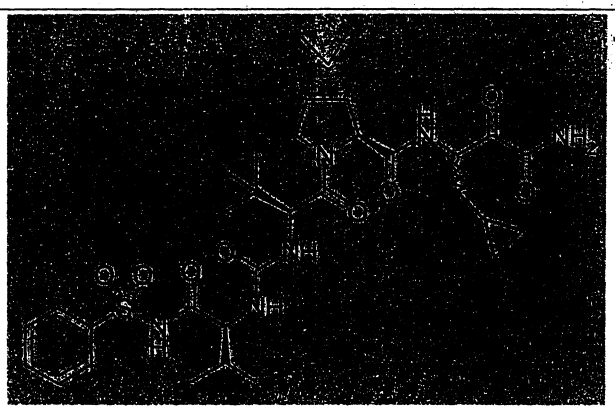


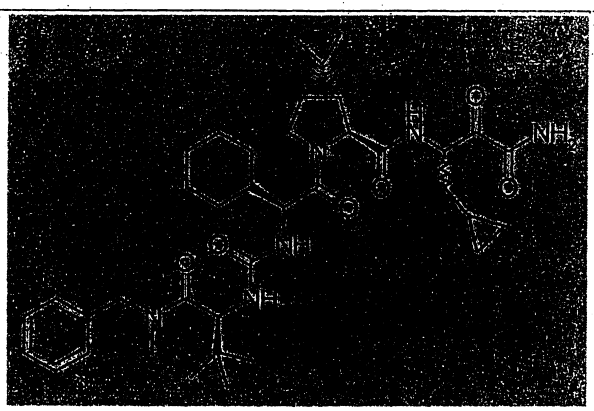


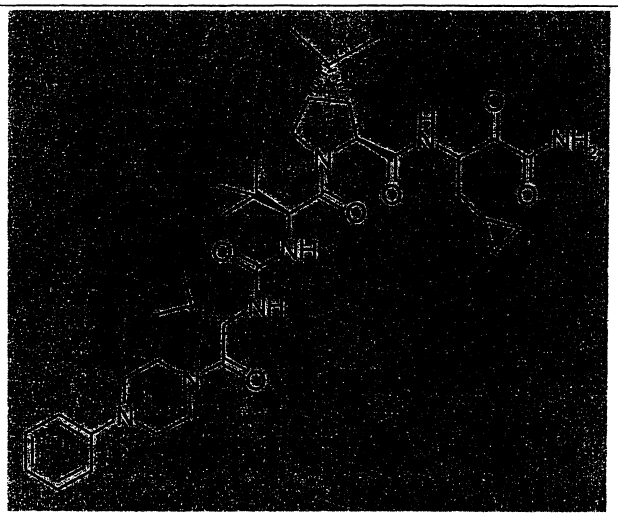


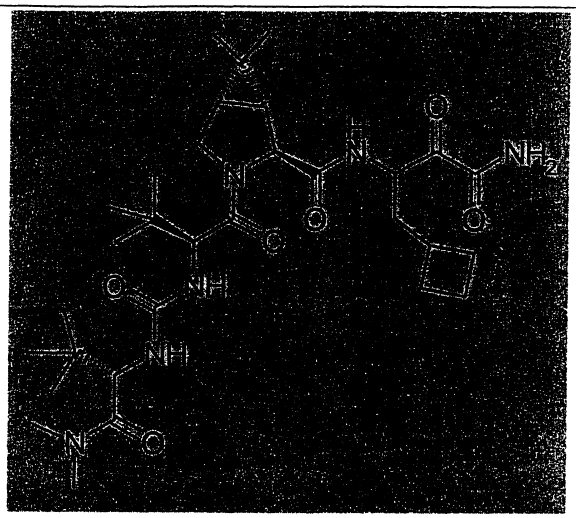


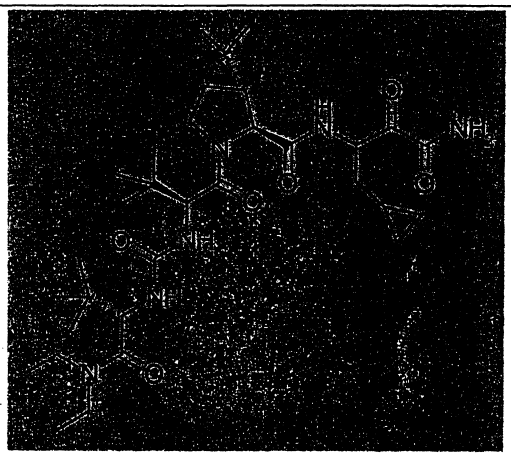


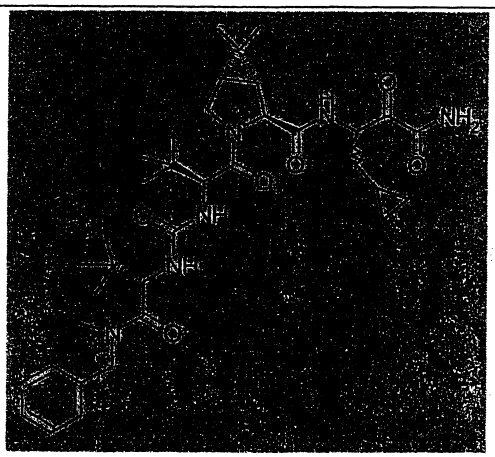


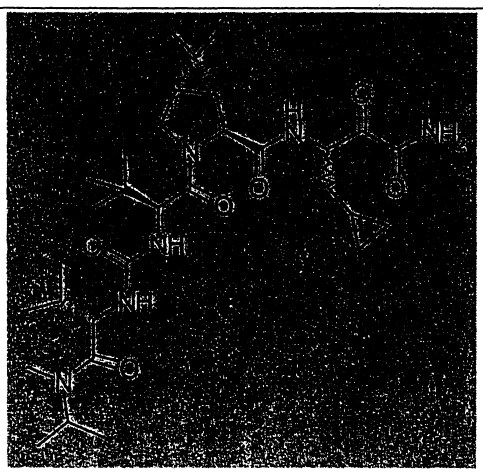


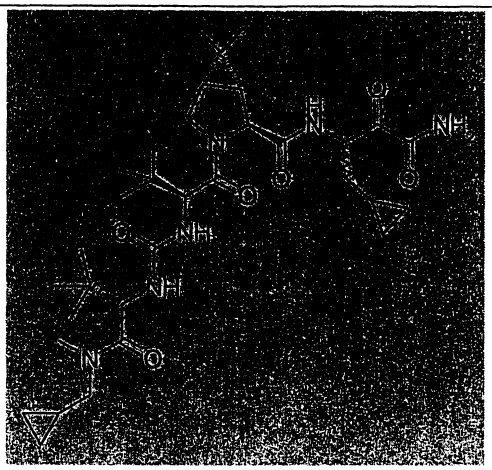


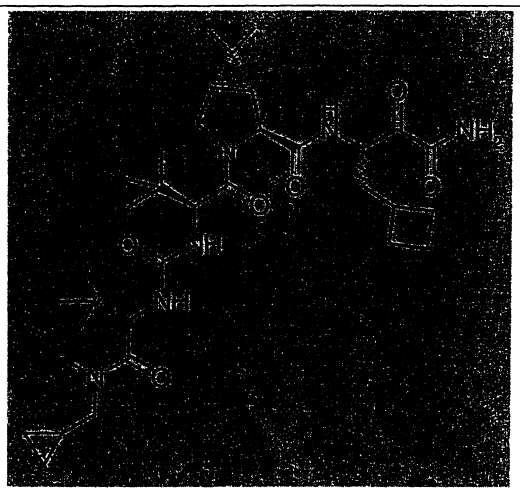


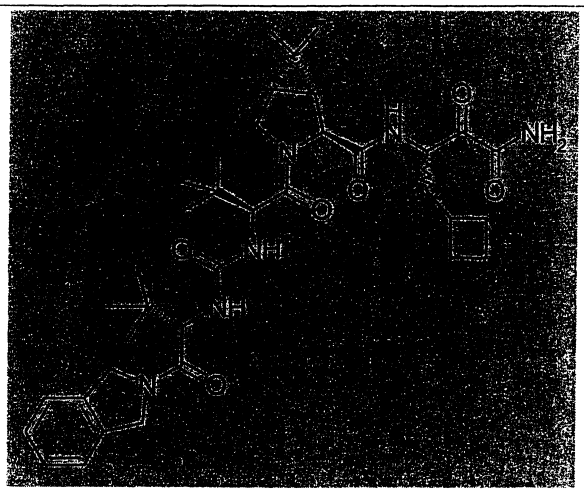


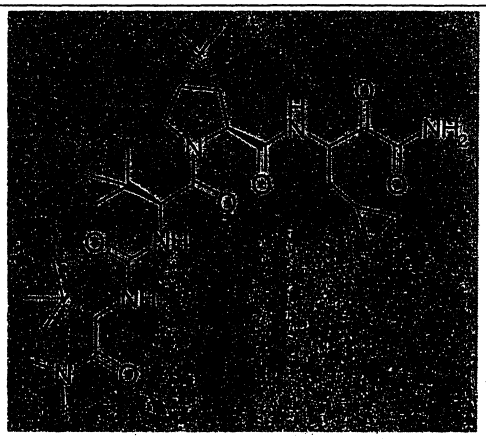


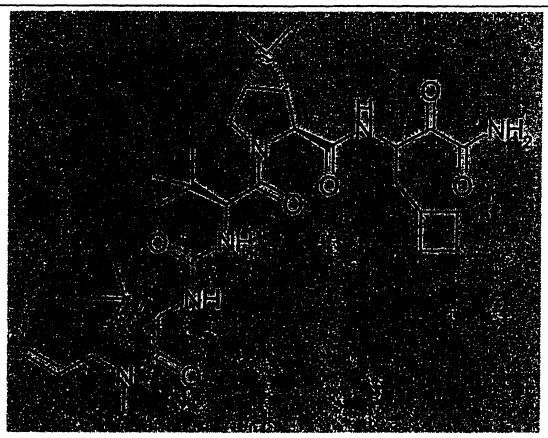


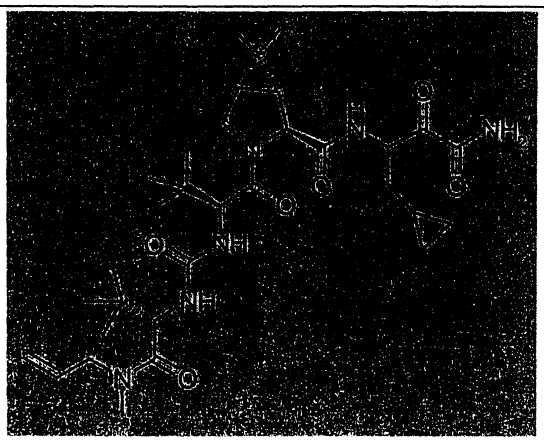


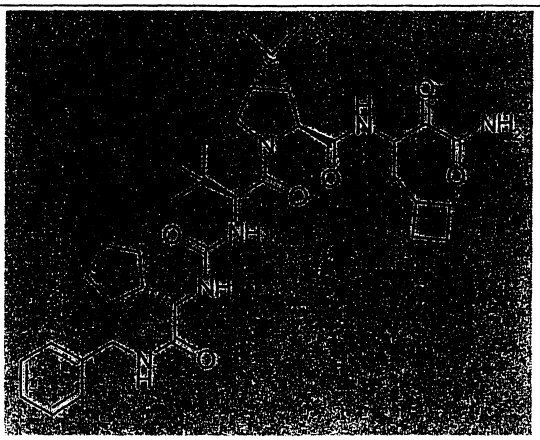


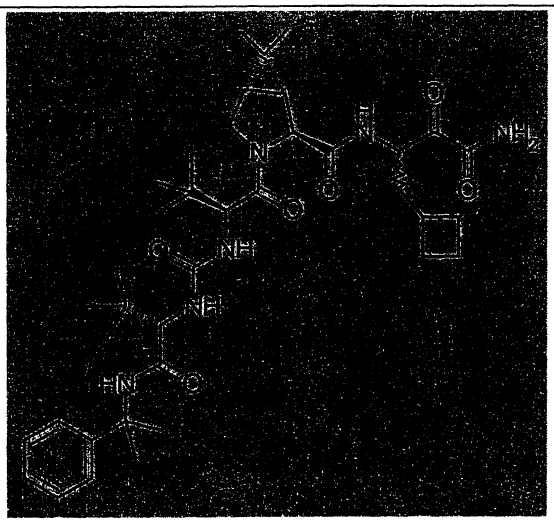


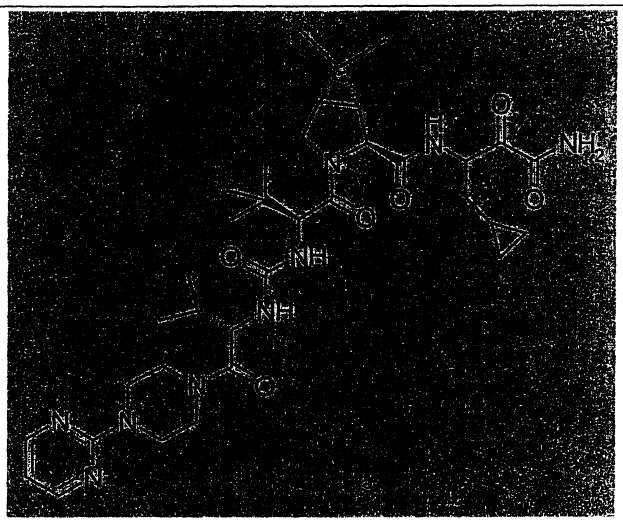


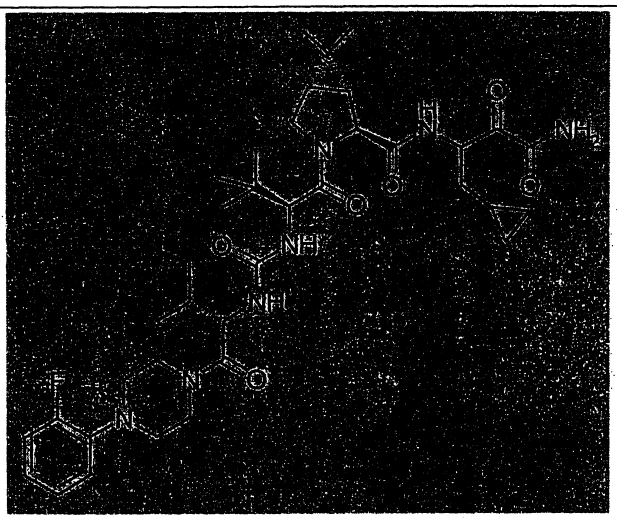


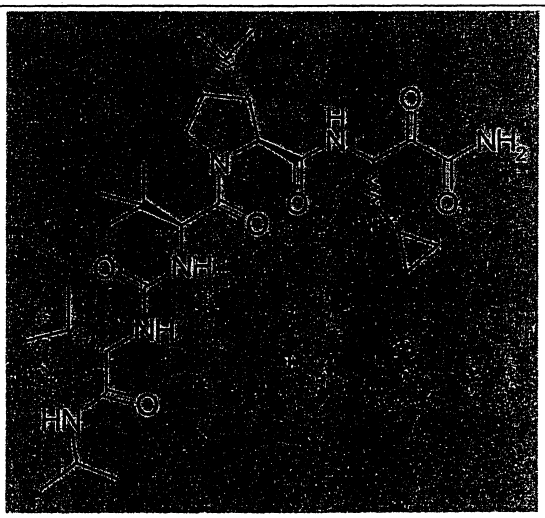


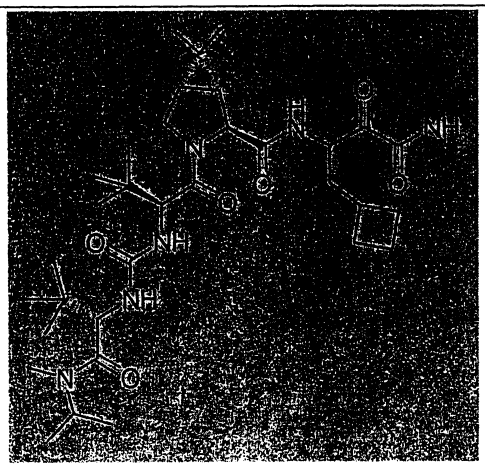


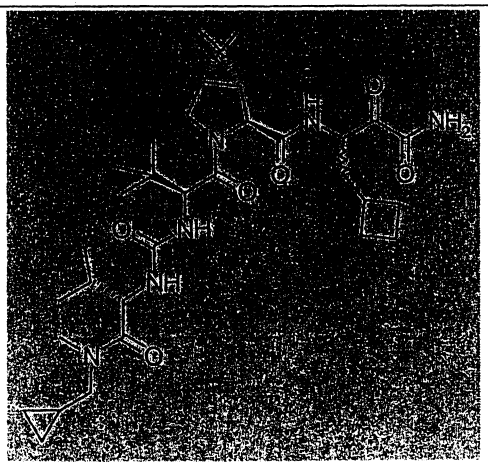


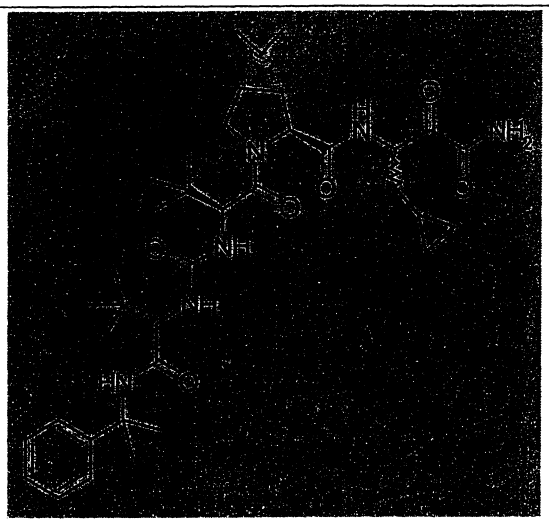


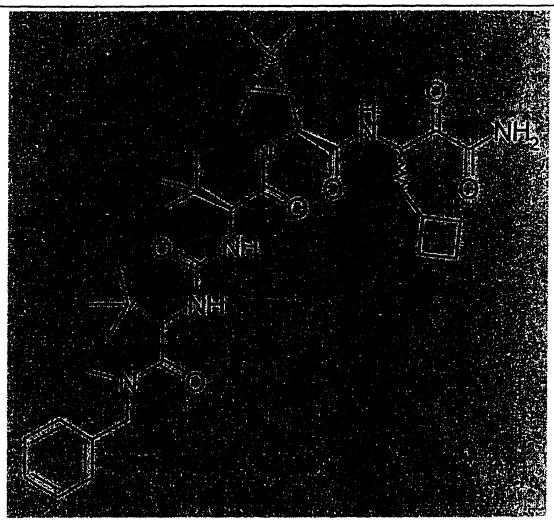


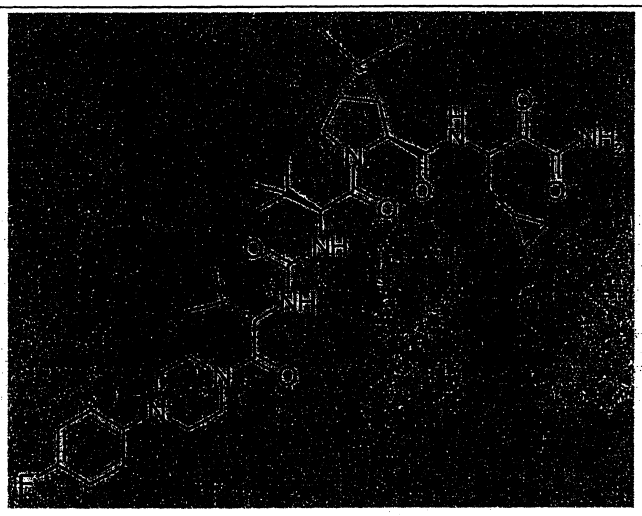


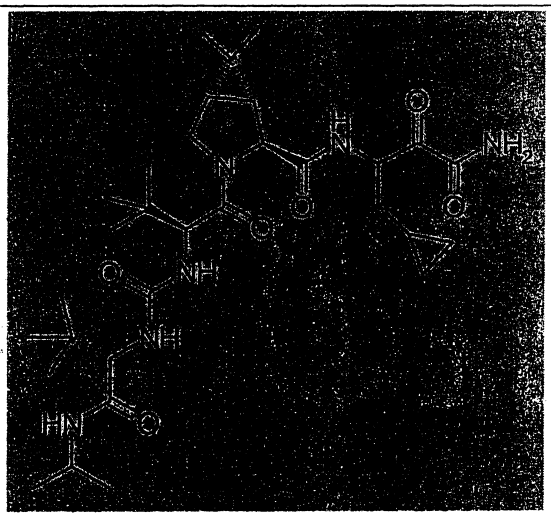


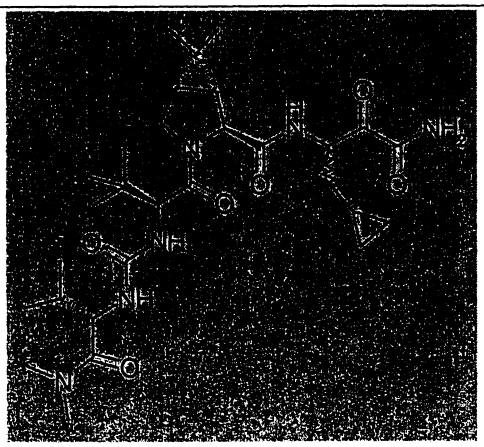


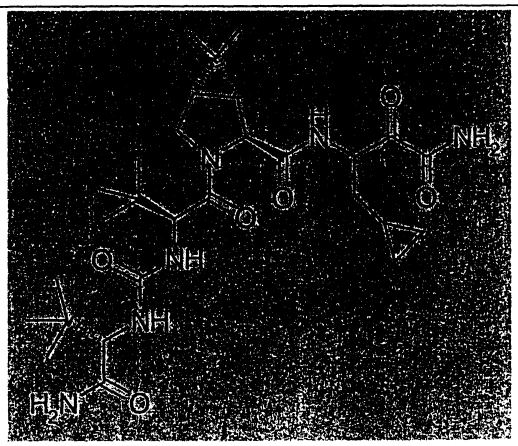


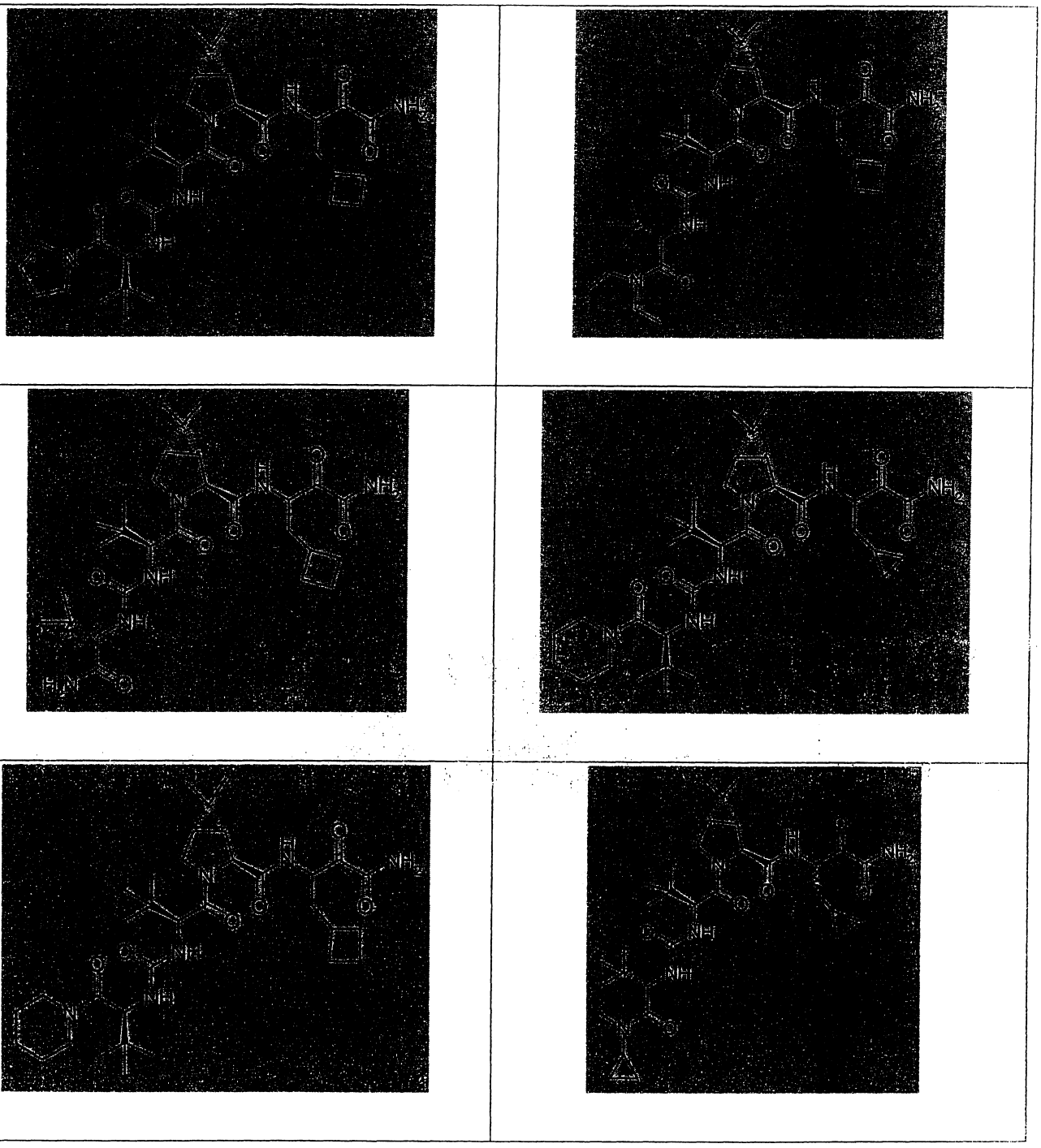


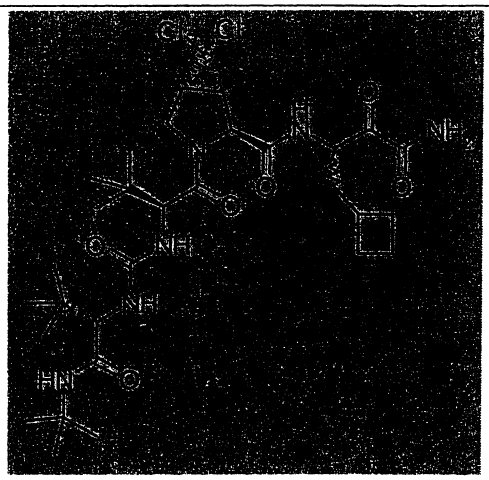


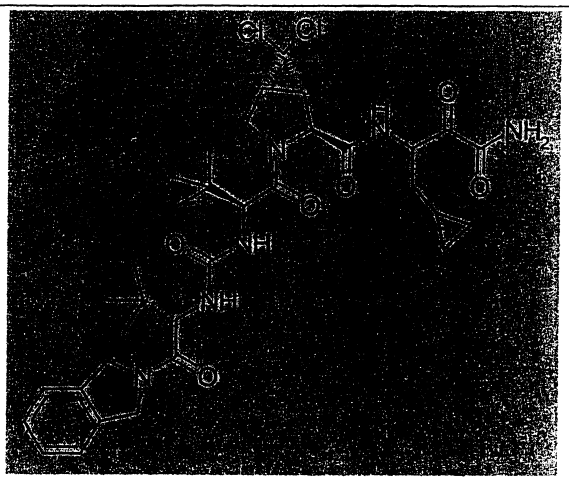


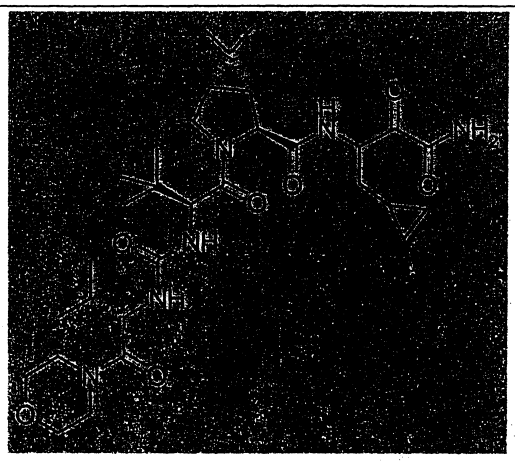


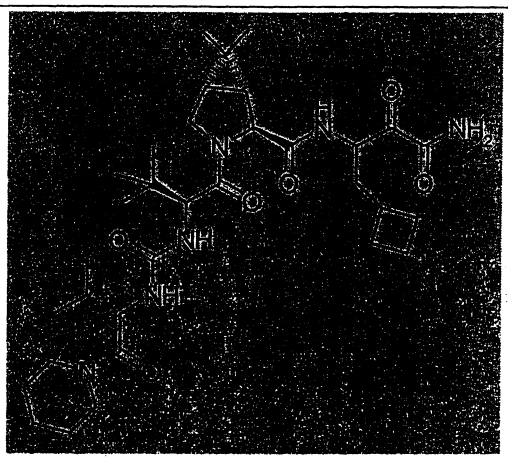


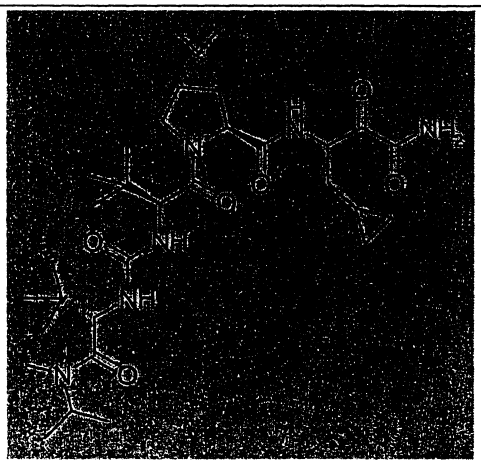


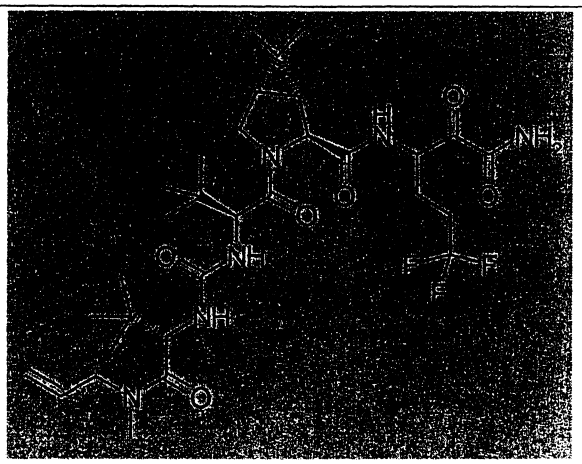


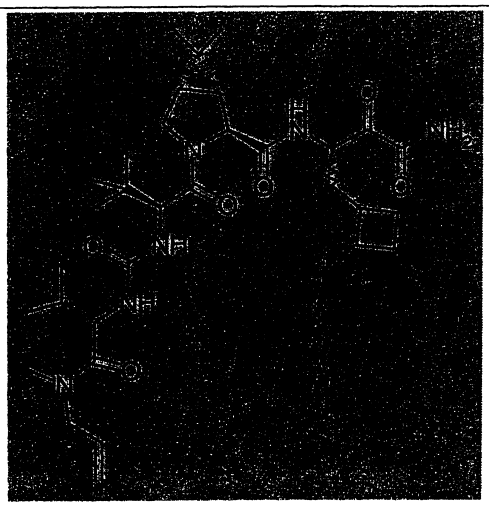


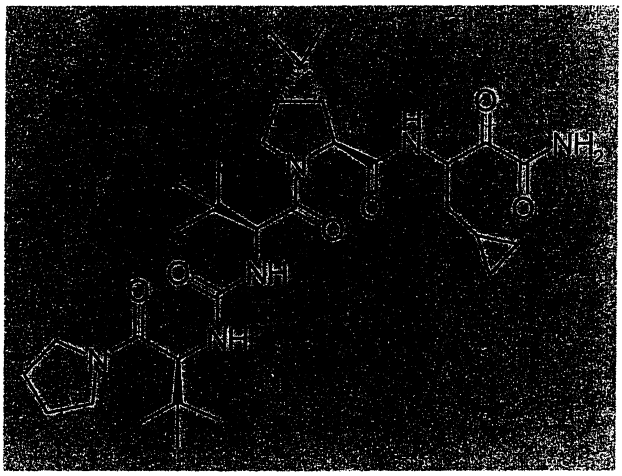


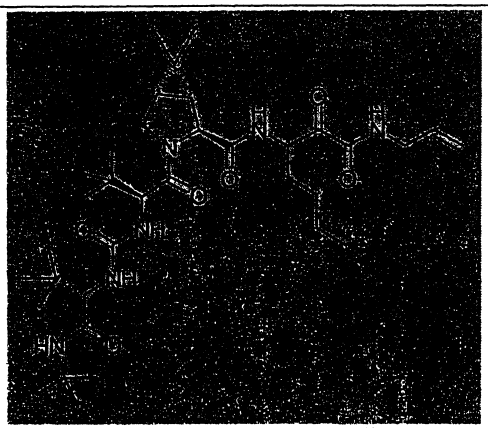


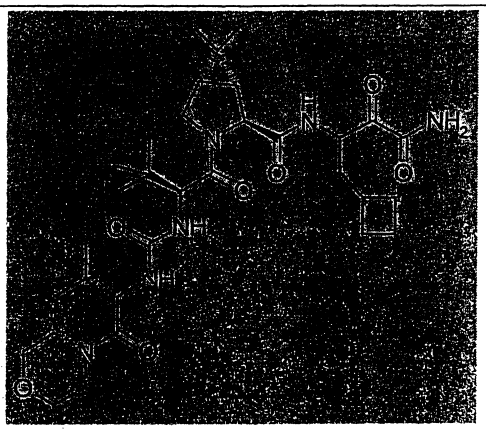


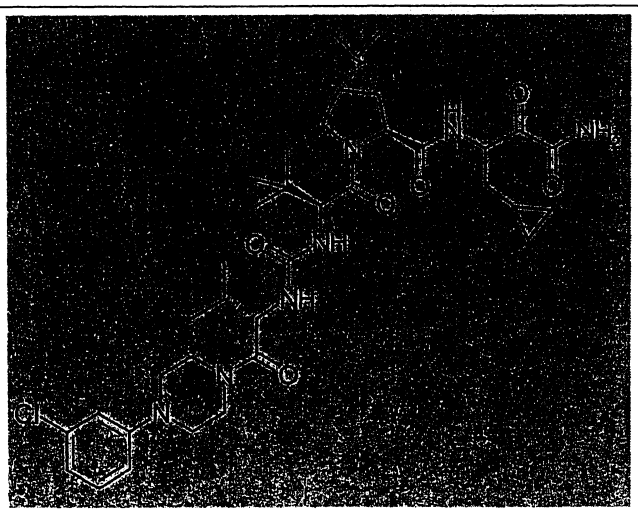


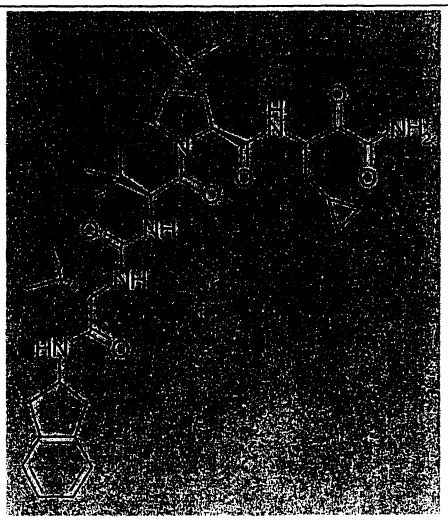


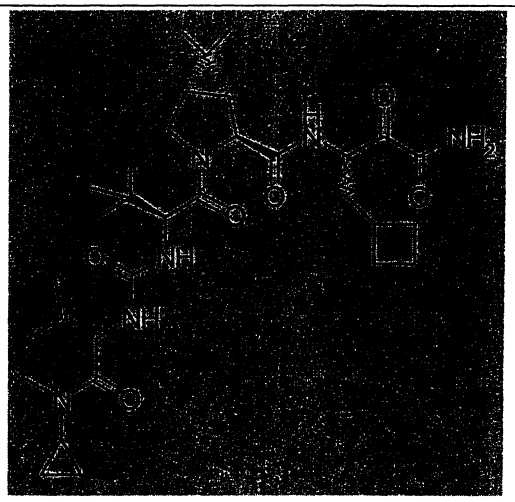


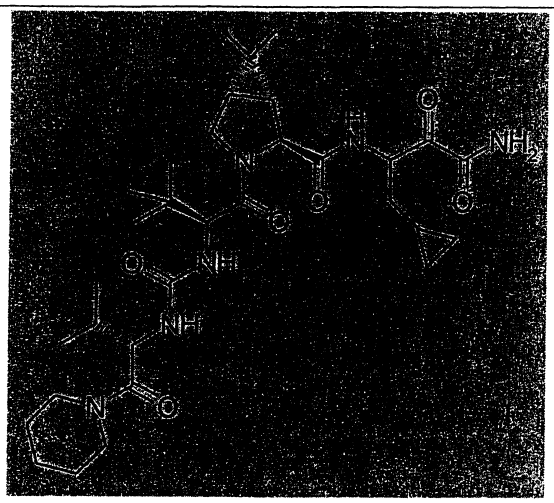


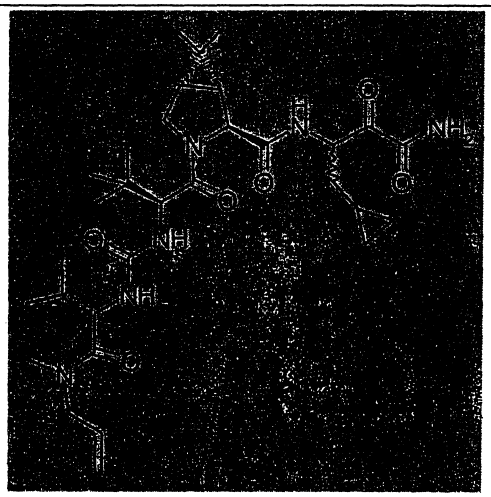


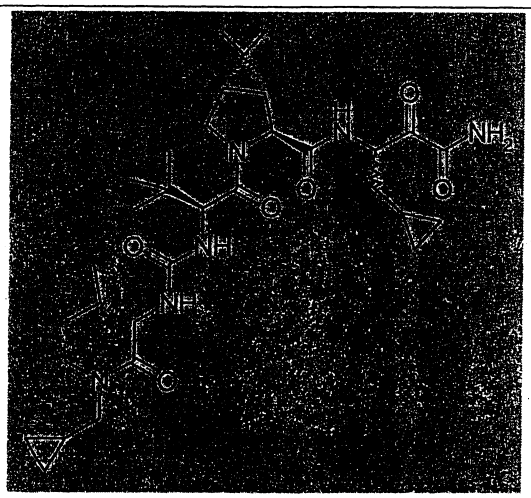


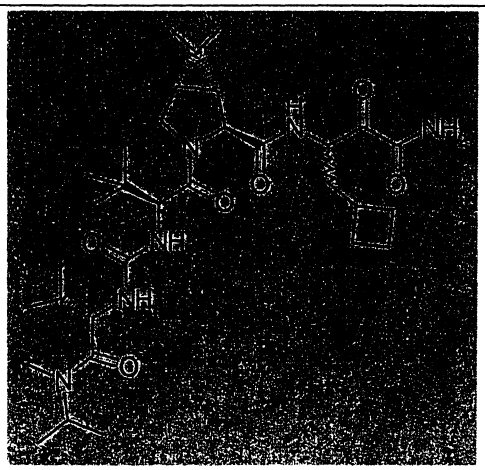


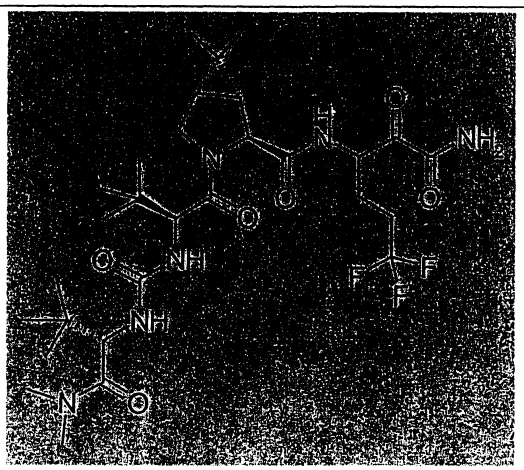


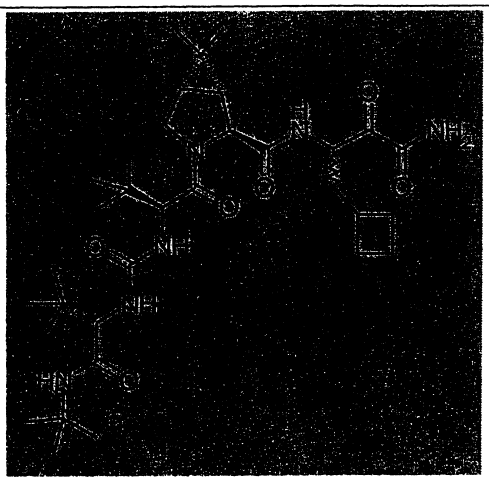


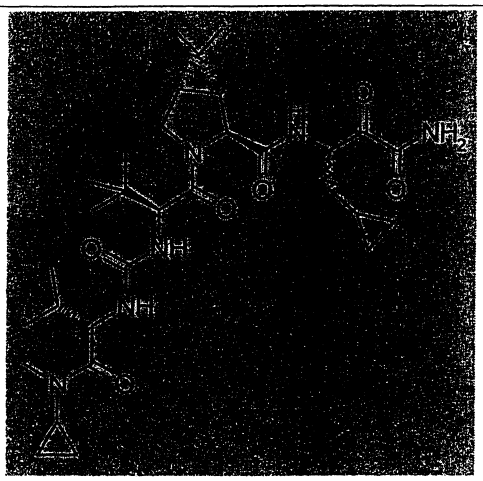


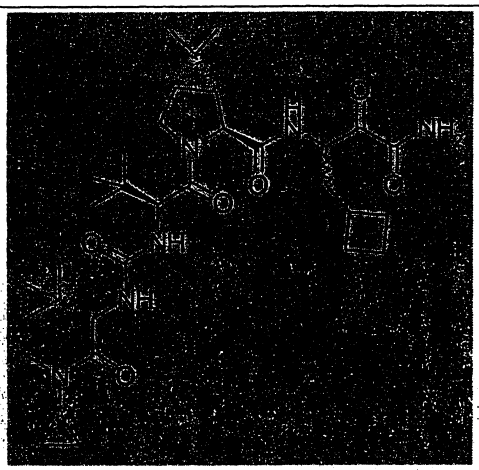


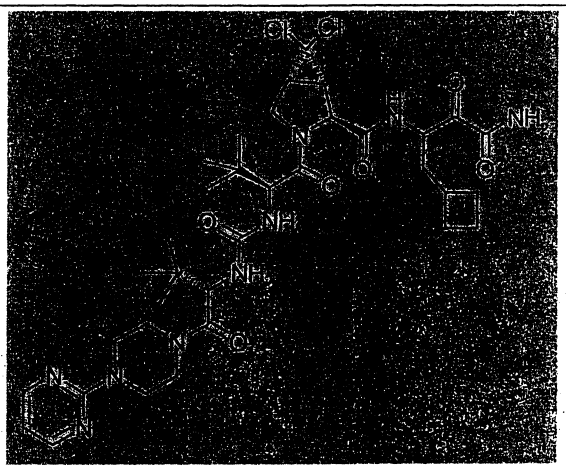


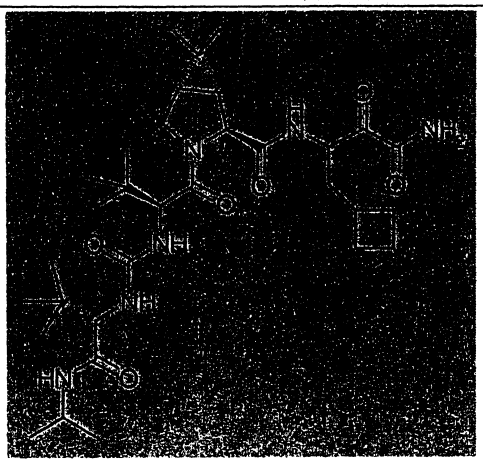


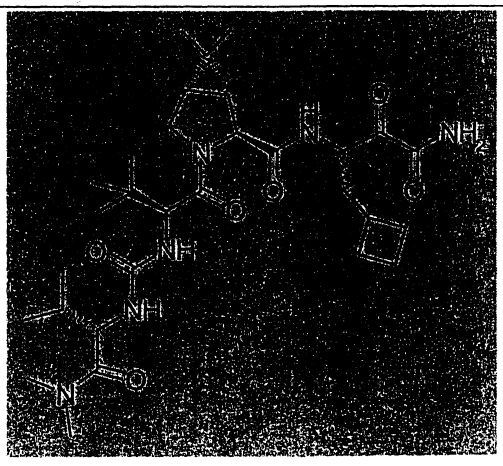


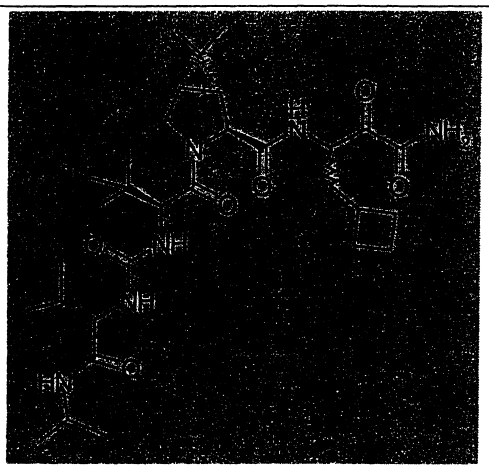


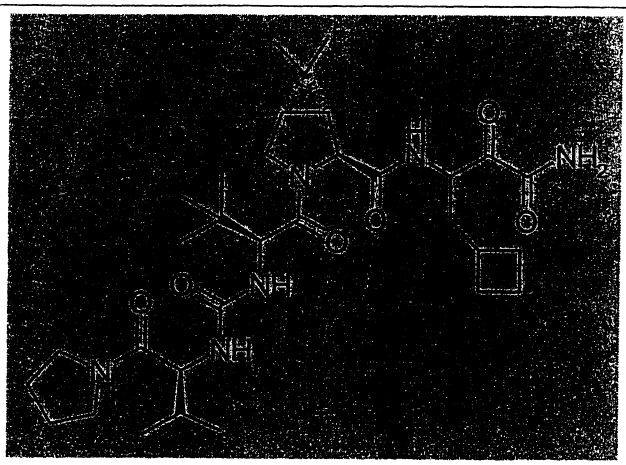


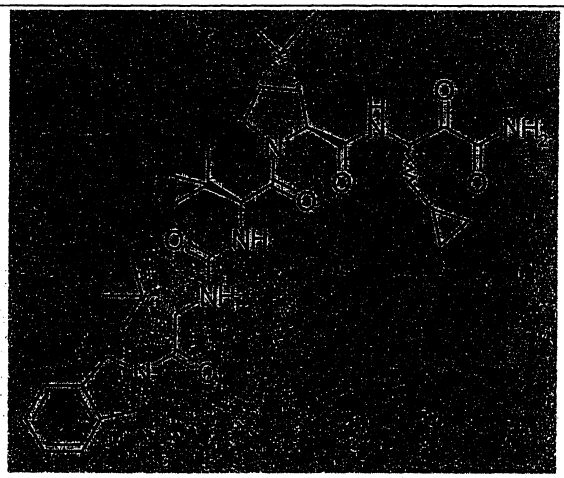


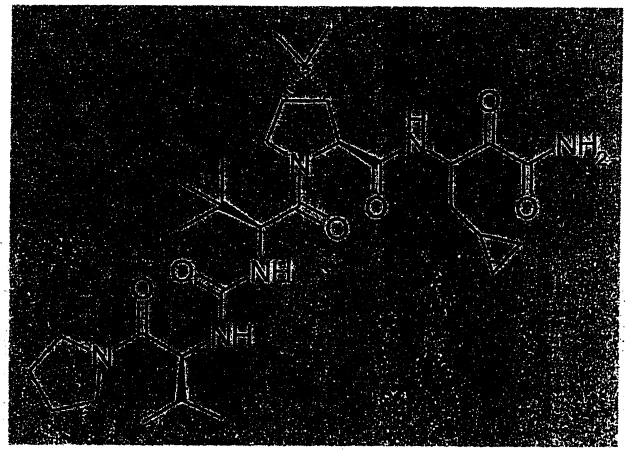


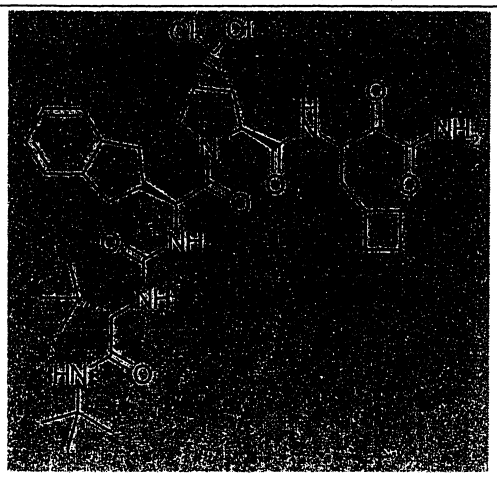


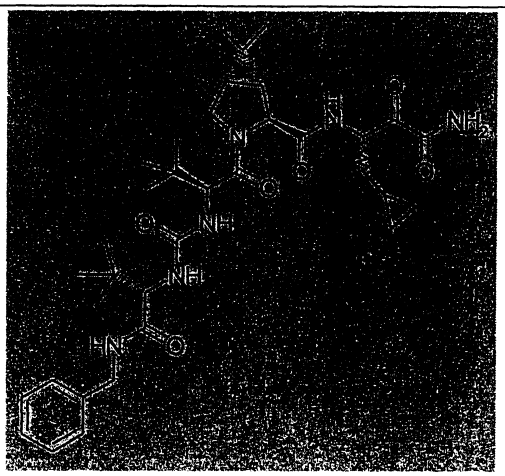


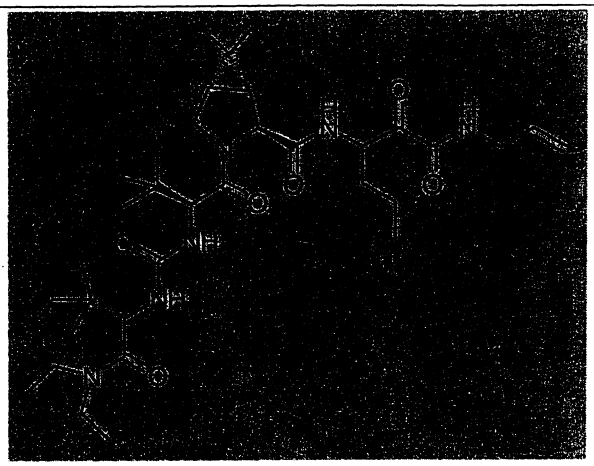


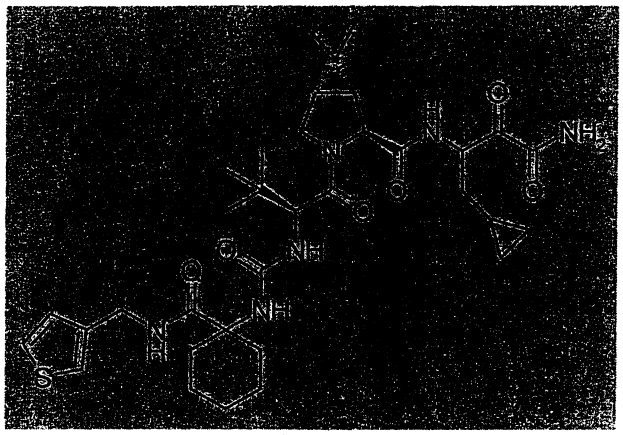


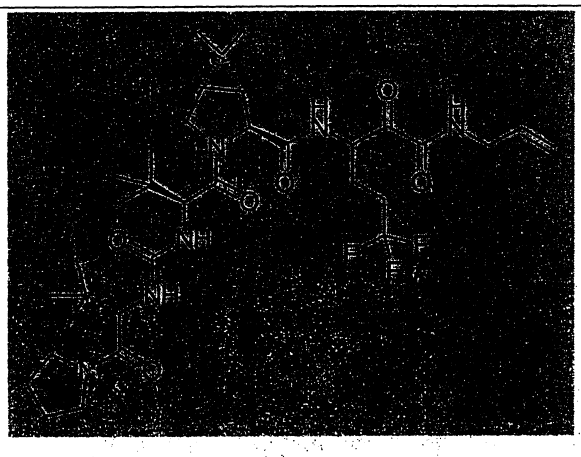


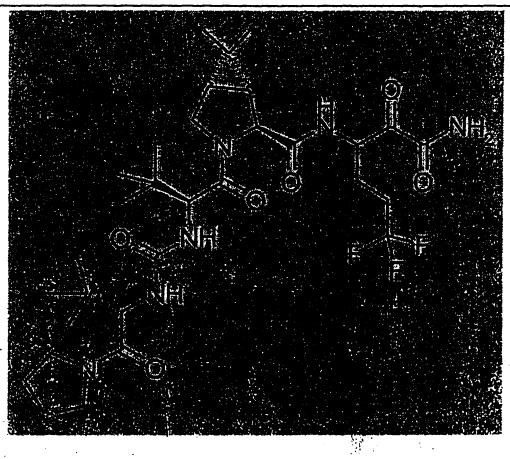


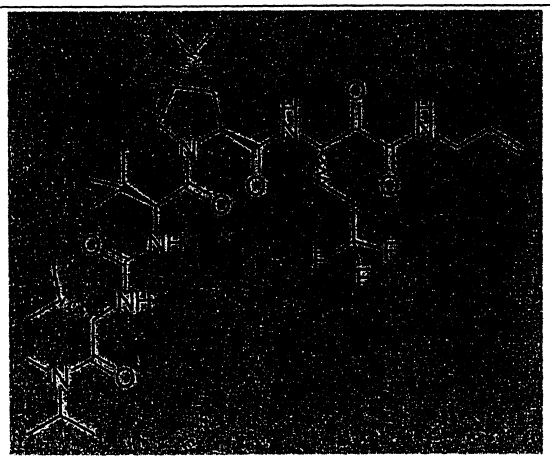


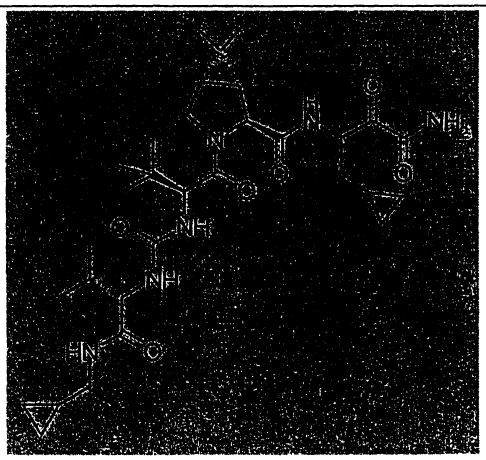


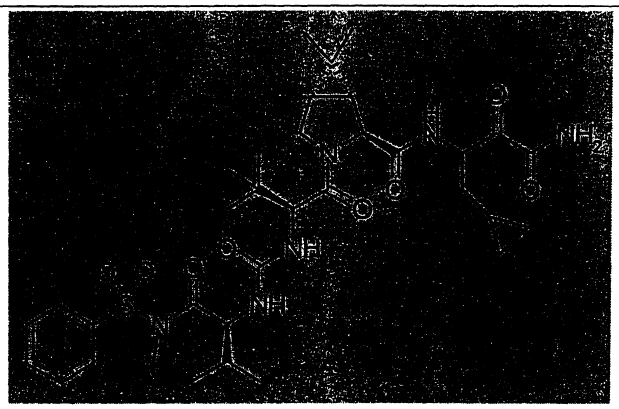


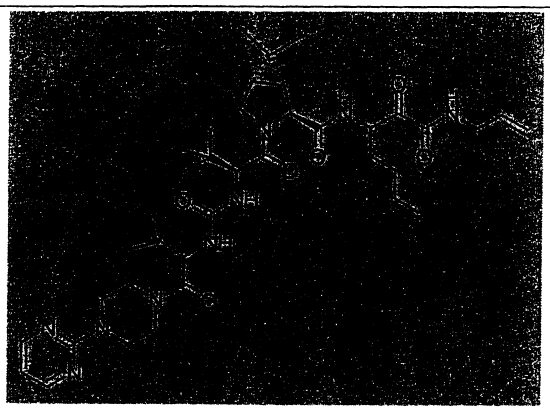


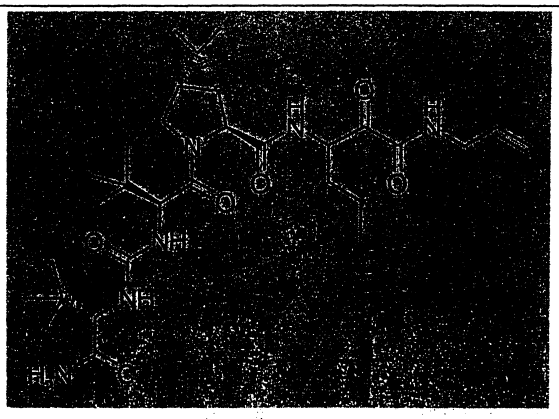


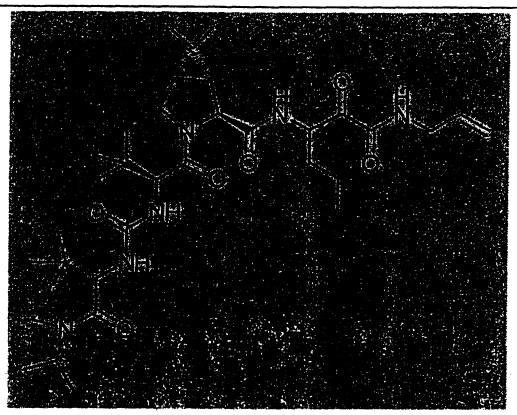


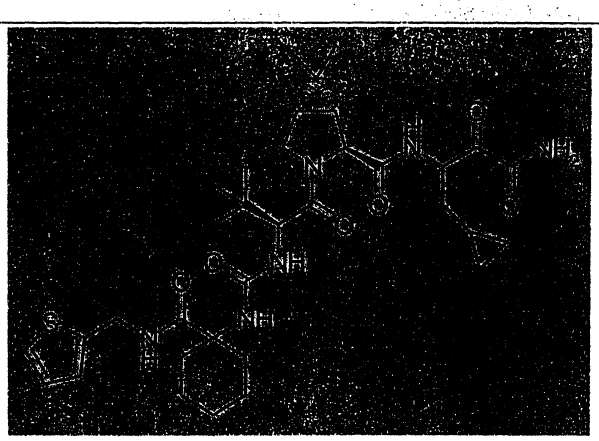


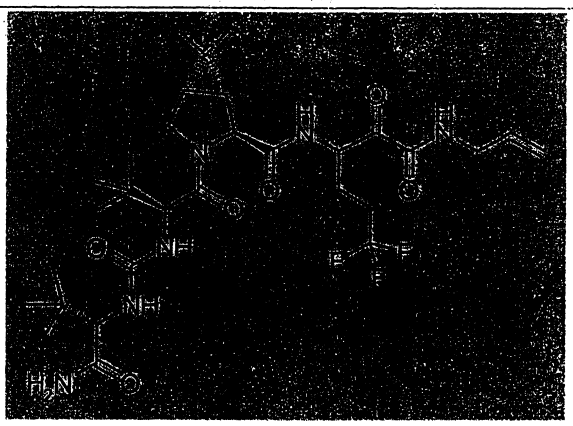


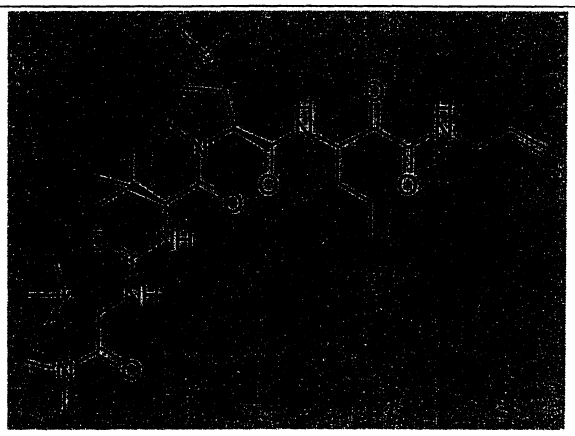


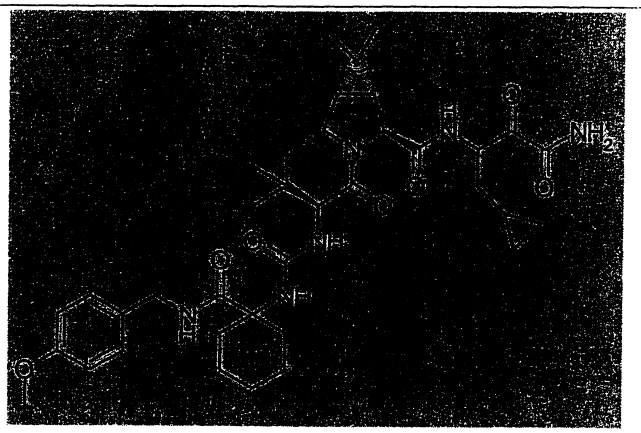


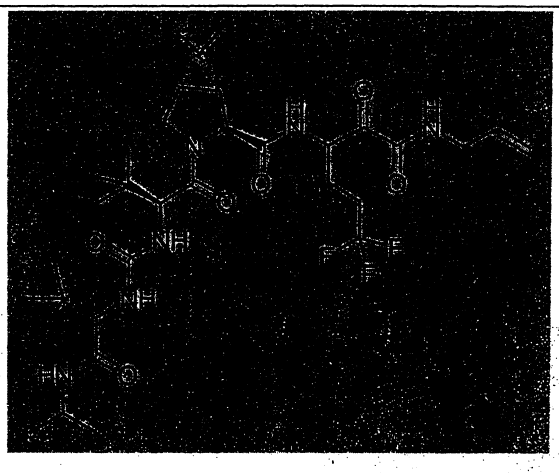


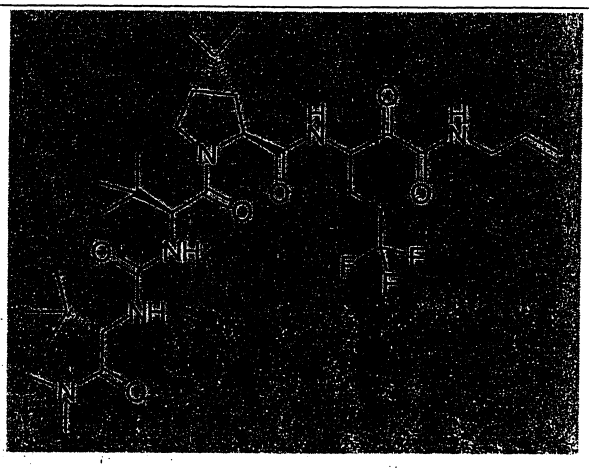


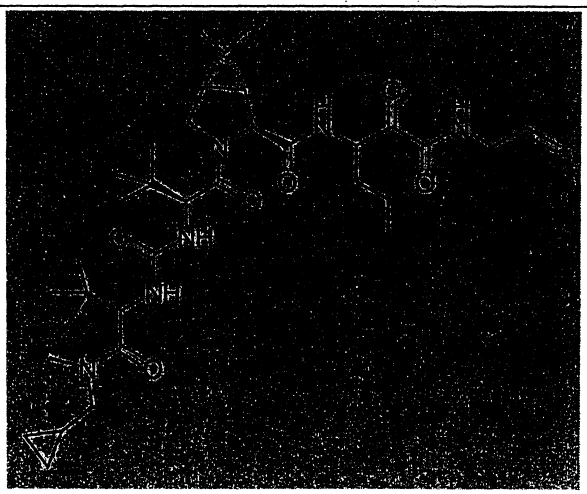


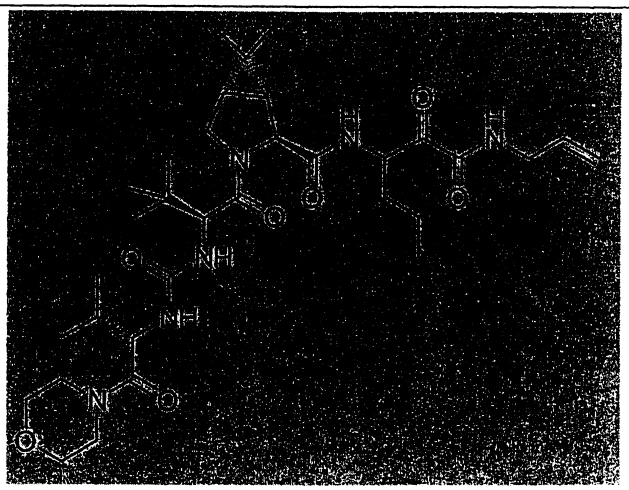


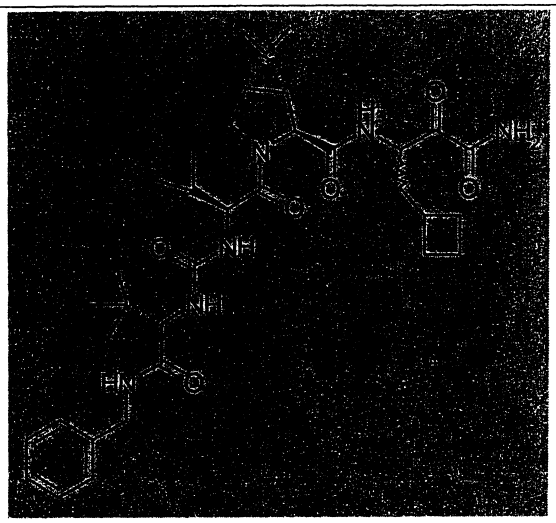


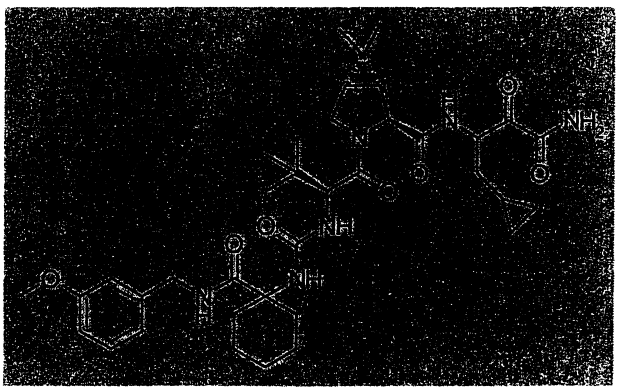


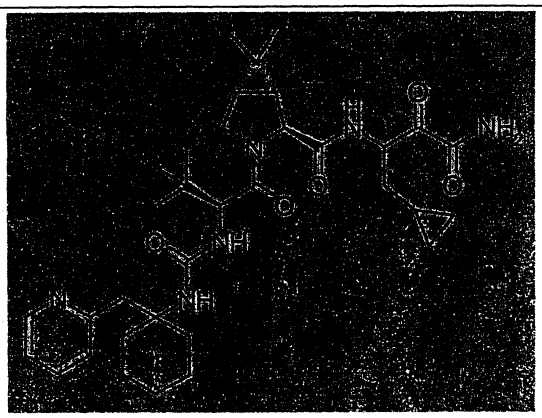


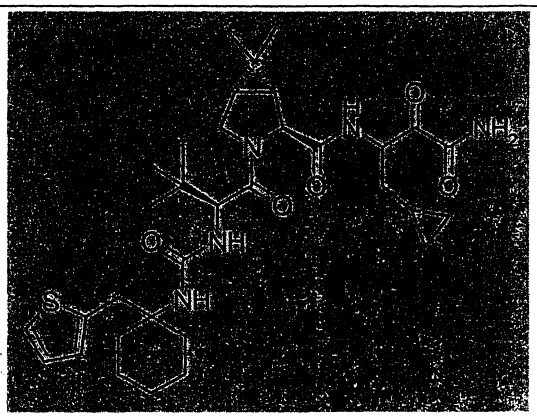


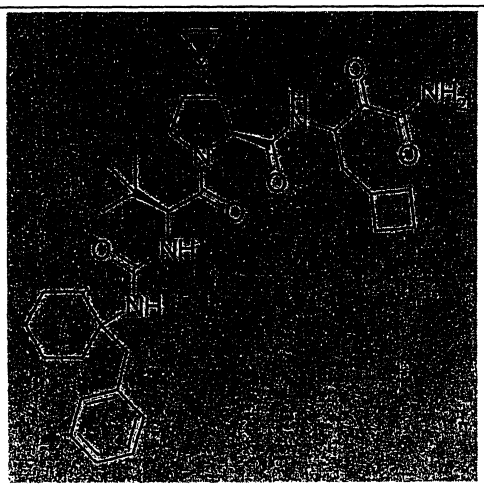


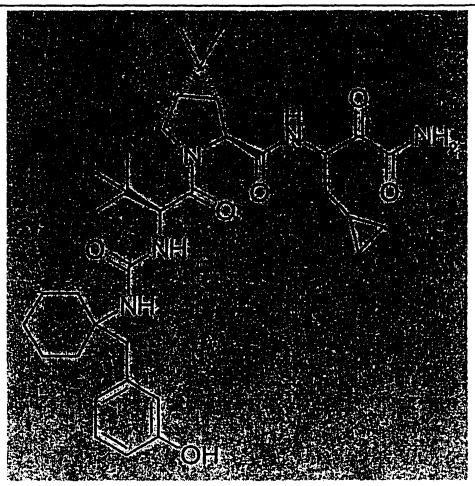


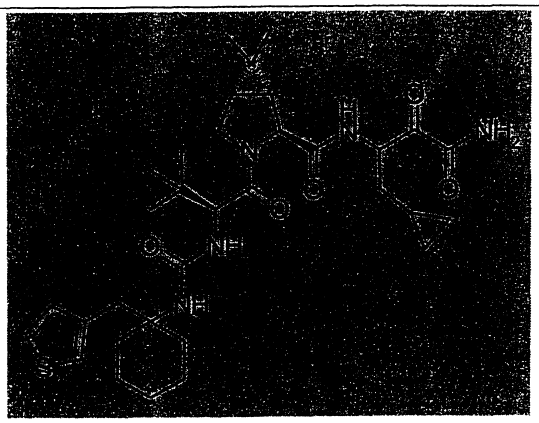


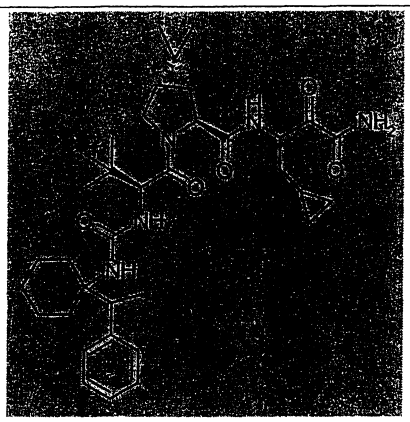


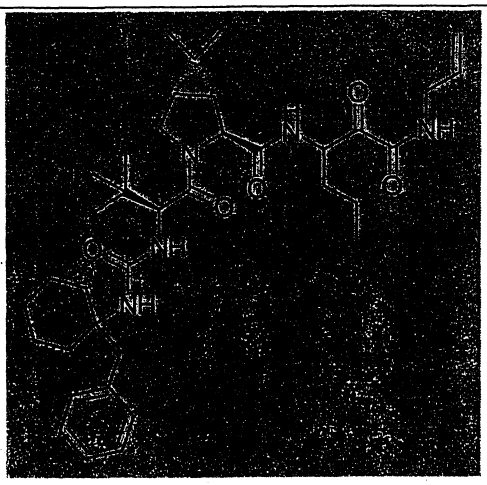


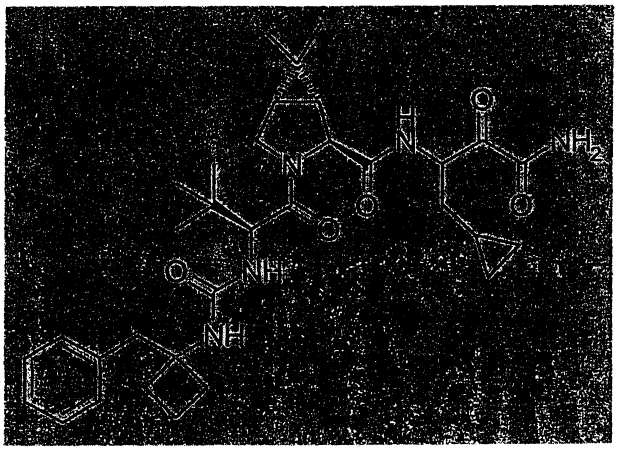


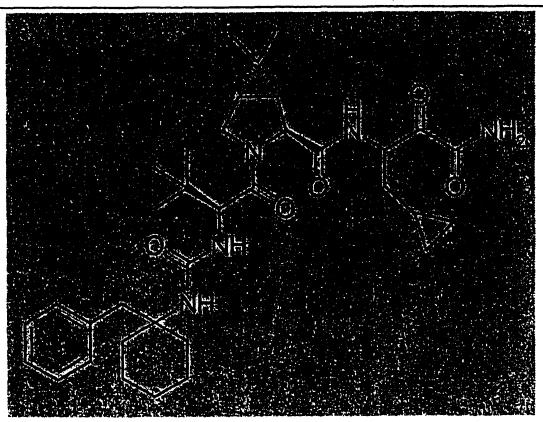


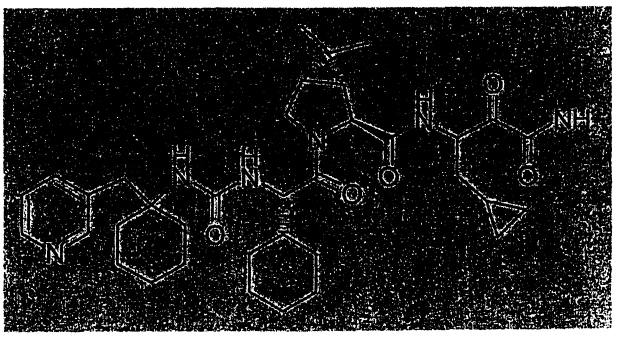


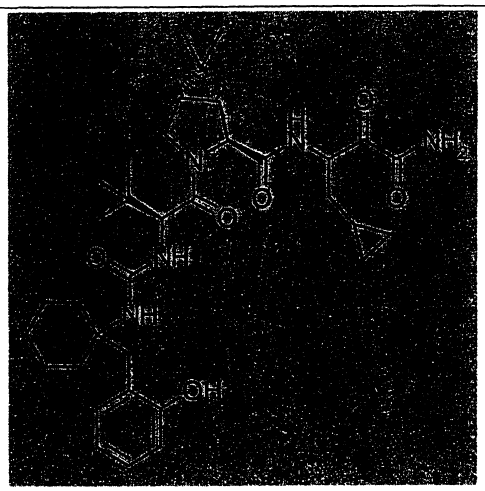


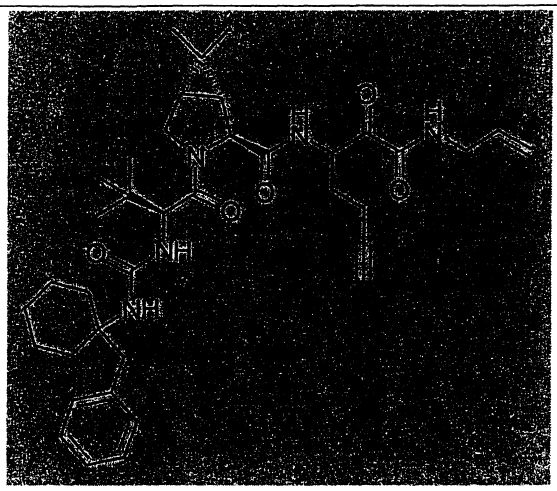


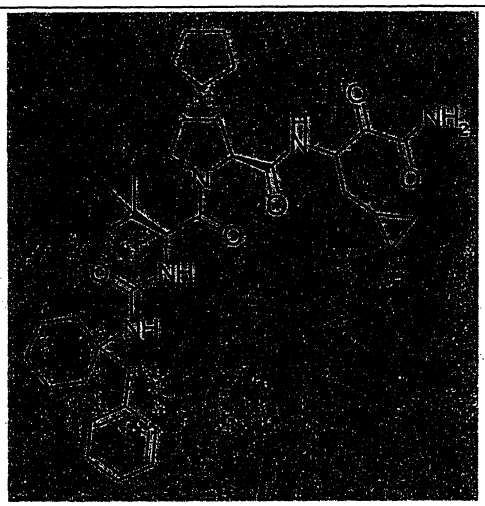


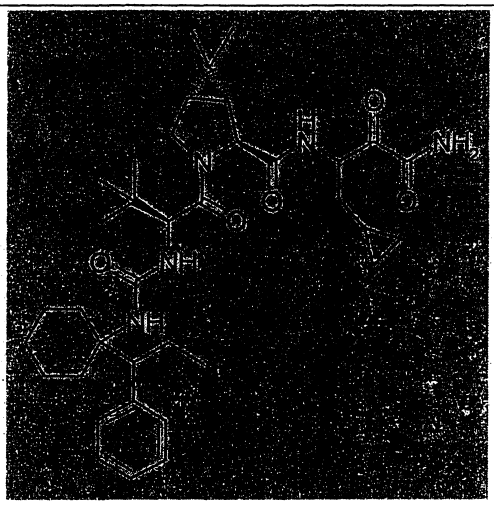


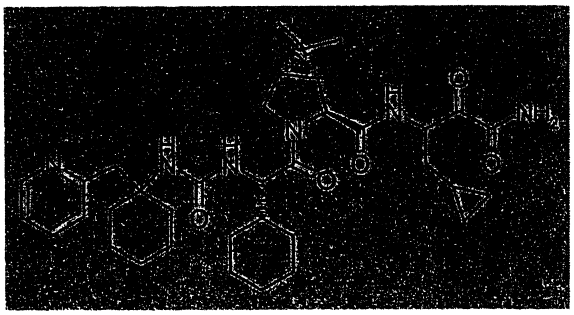


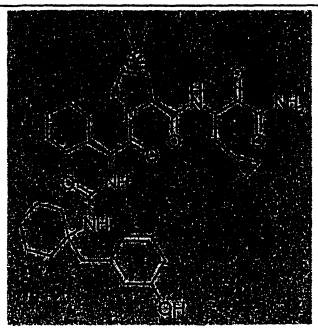


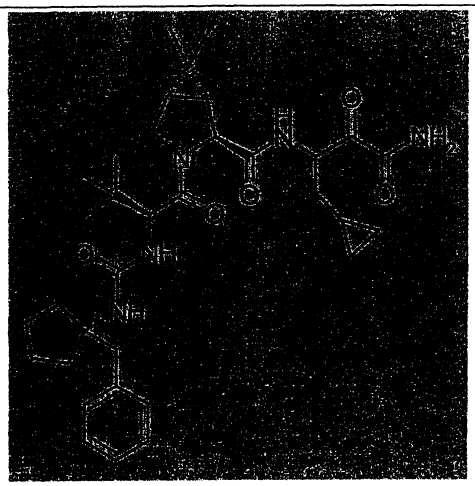


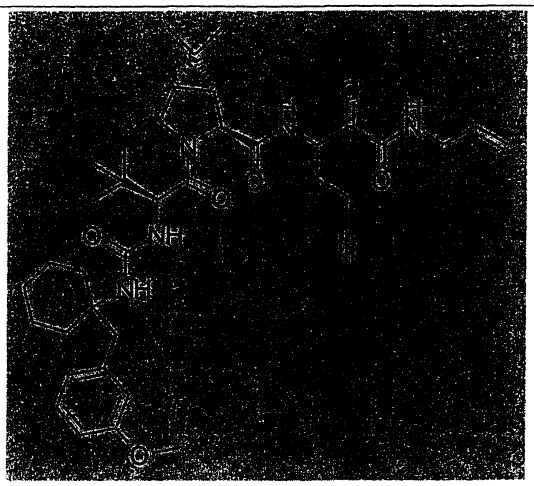


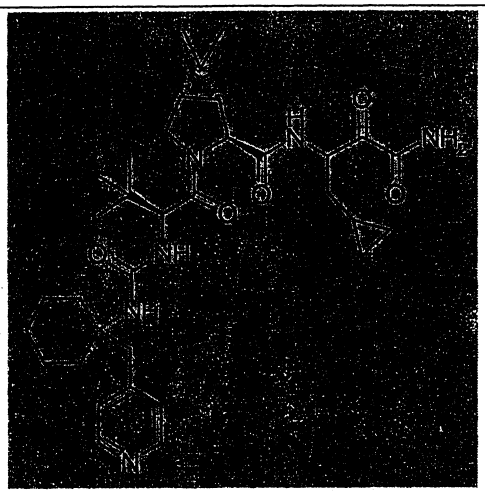


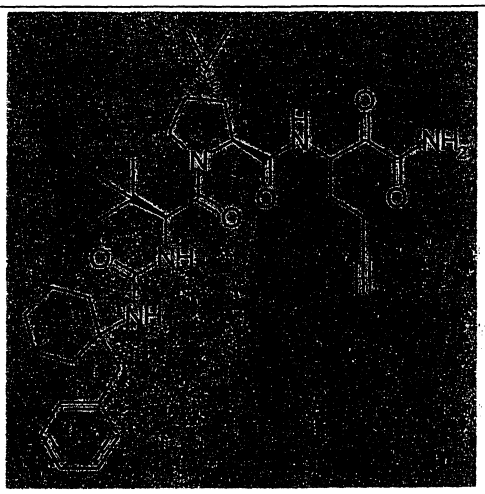


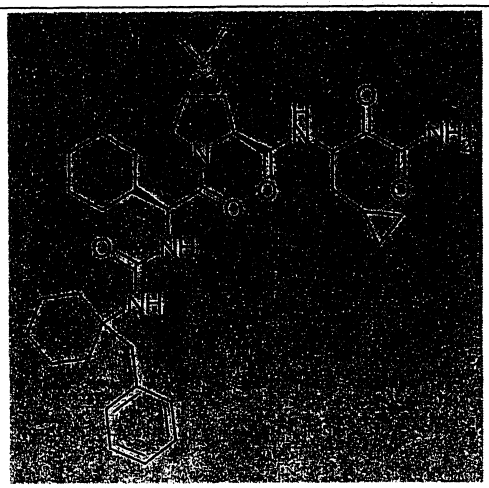


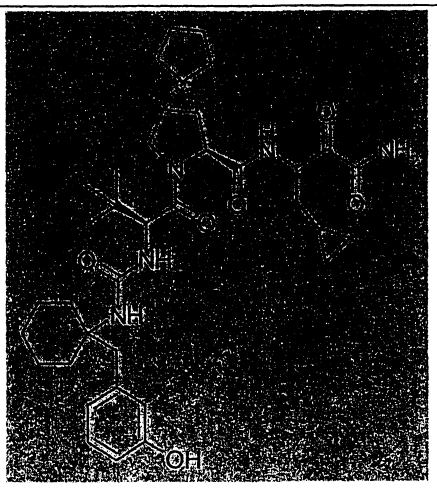


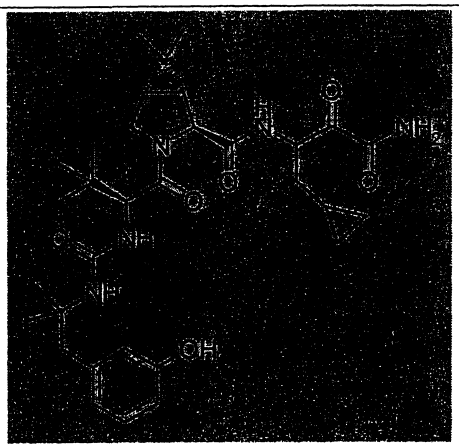


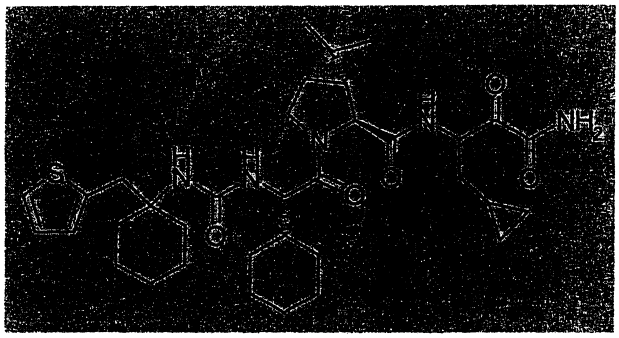


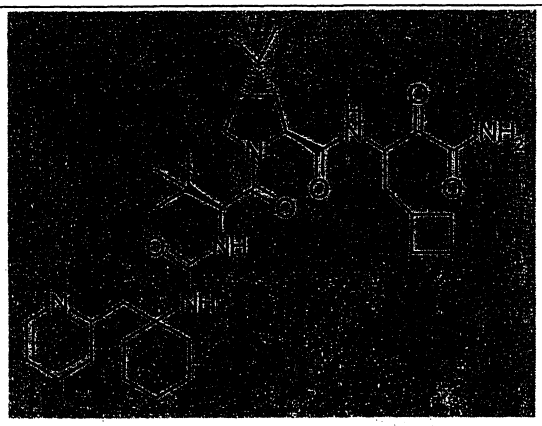


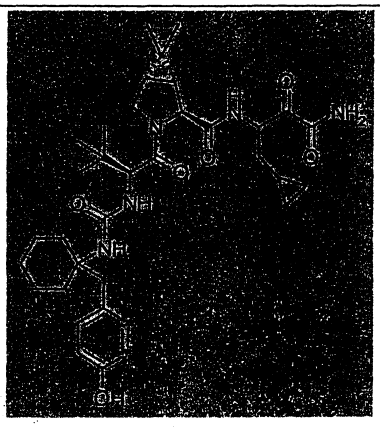


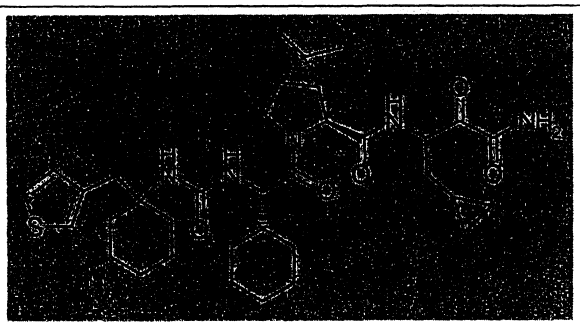


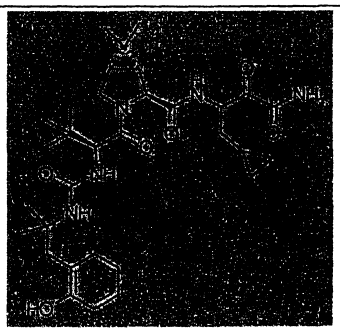


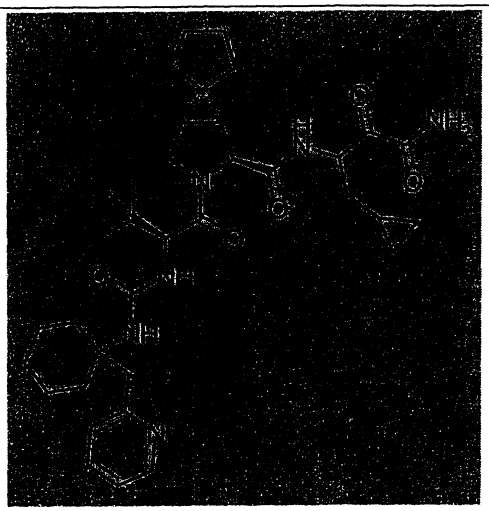


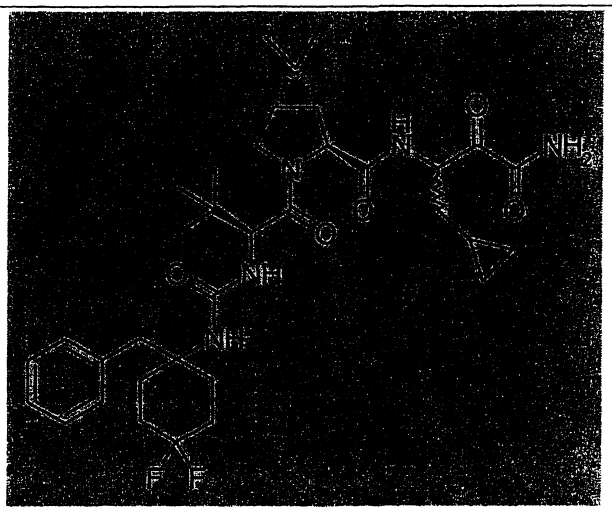


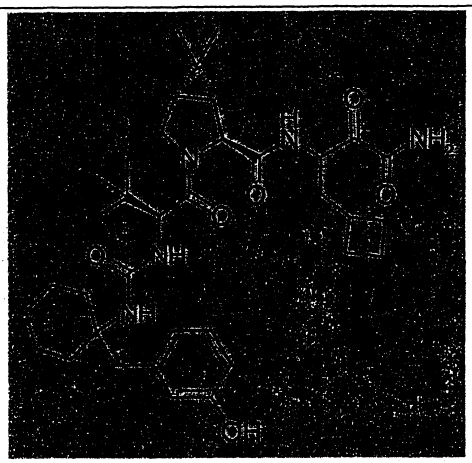


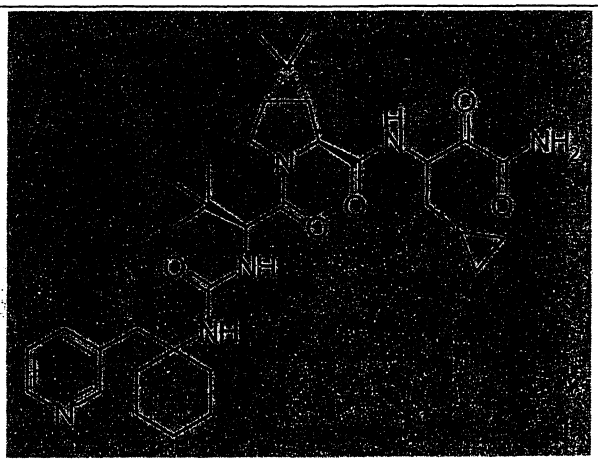


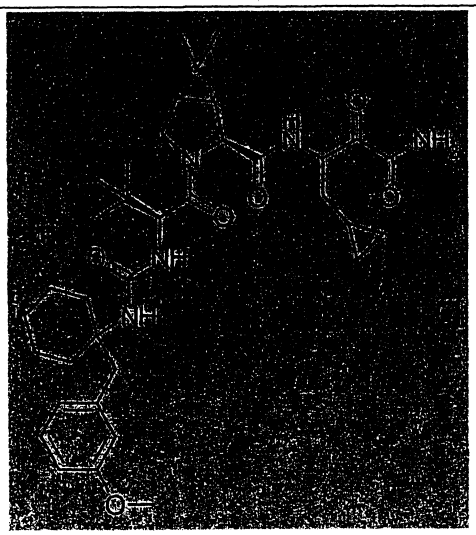


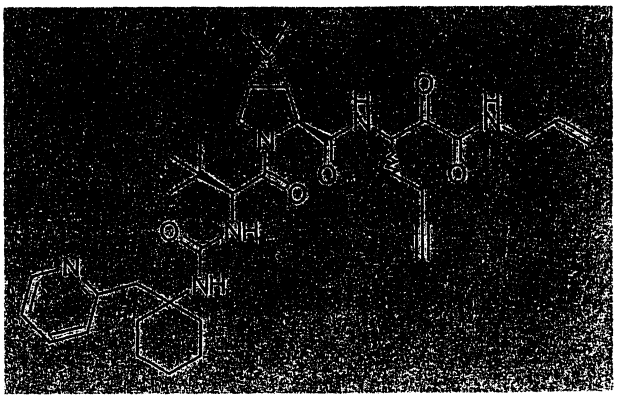


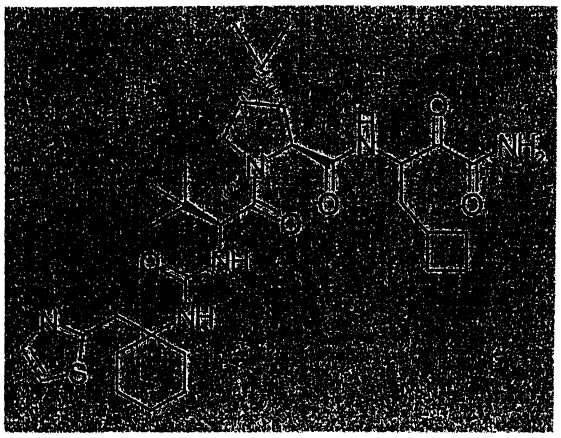




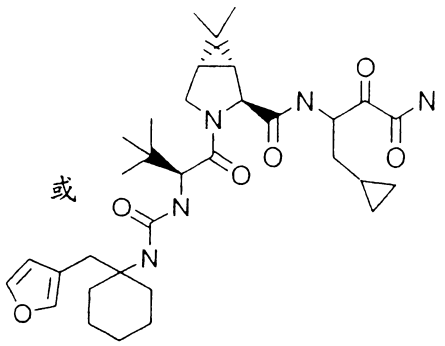




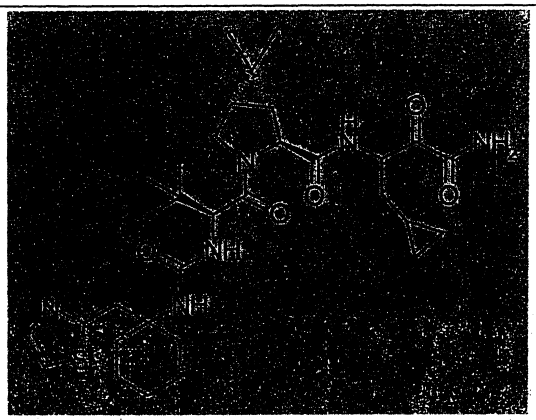
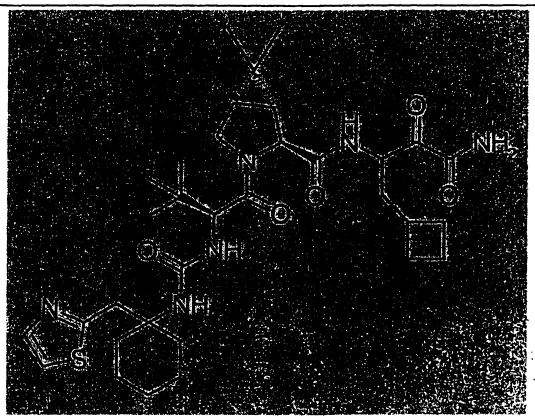
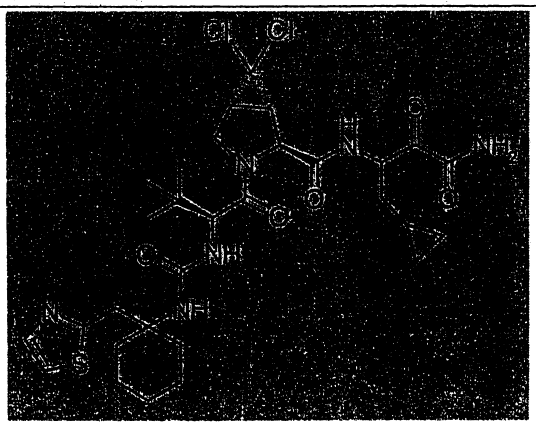
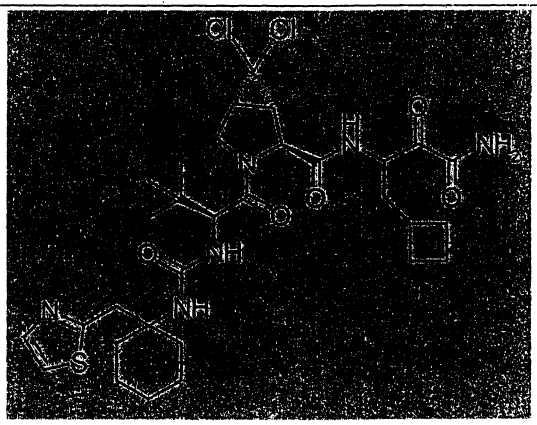


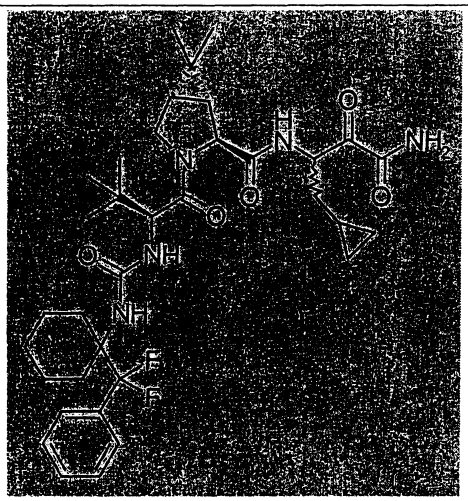
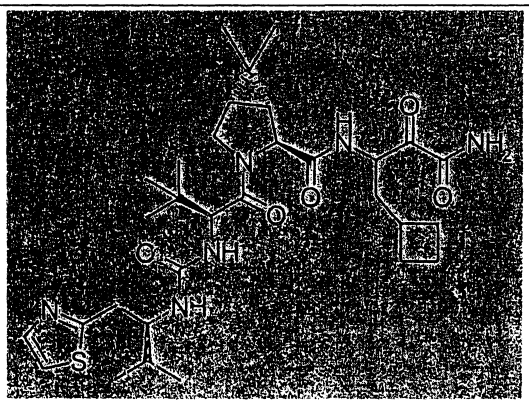
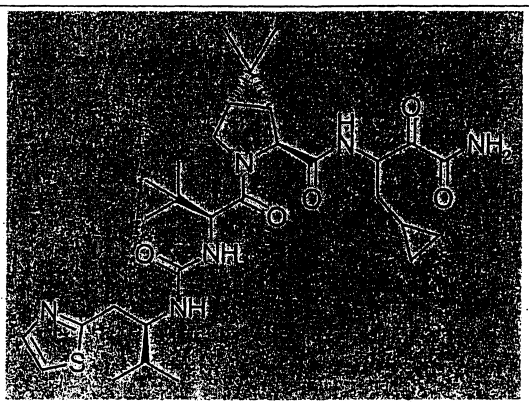


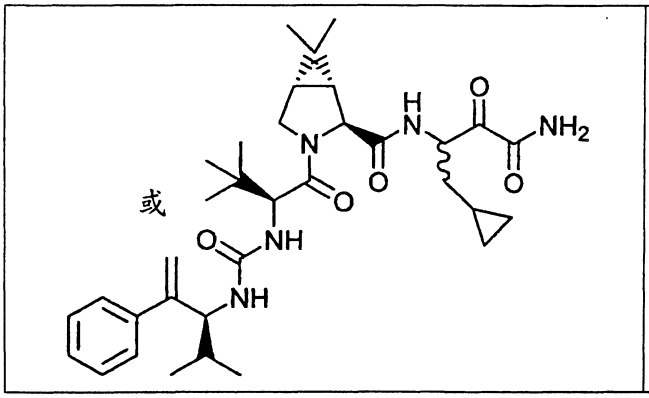
或



33. 如請求項1之化合物，其係呈經純化形式。

 或	

22. 一種治療與HCV有關聯病症之醫藥組合物，該組合物包含治療上有效量之一或多種如請求項21之化合物，及藥學上可接受之載劑。

23. 如請求項22之醫藥組合物，其另外含有至少一種抗病毒劑。

24. 如請求項23之醫藥組合物，其另外含有至少一種干擾素或PEG-干擾素 α 共軛物。

25. 如請求項24之醫藥組合物，其中該至少一種抗病毒劑為三唑核苷，而該至少一種干擾素為 α-干擾素或經PEG化之干擾素。

26. 一種如請求項21之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係治療C型肝炎病毒有關聯之病症。

27. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係調制C型肝炎病毒(HCV)蛋白酶之活性。

28. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係治療、預防或改善C型肝炎之一或多種病徵。

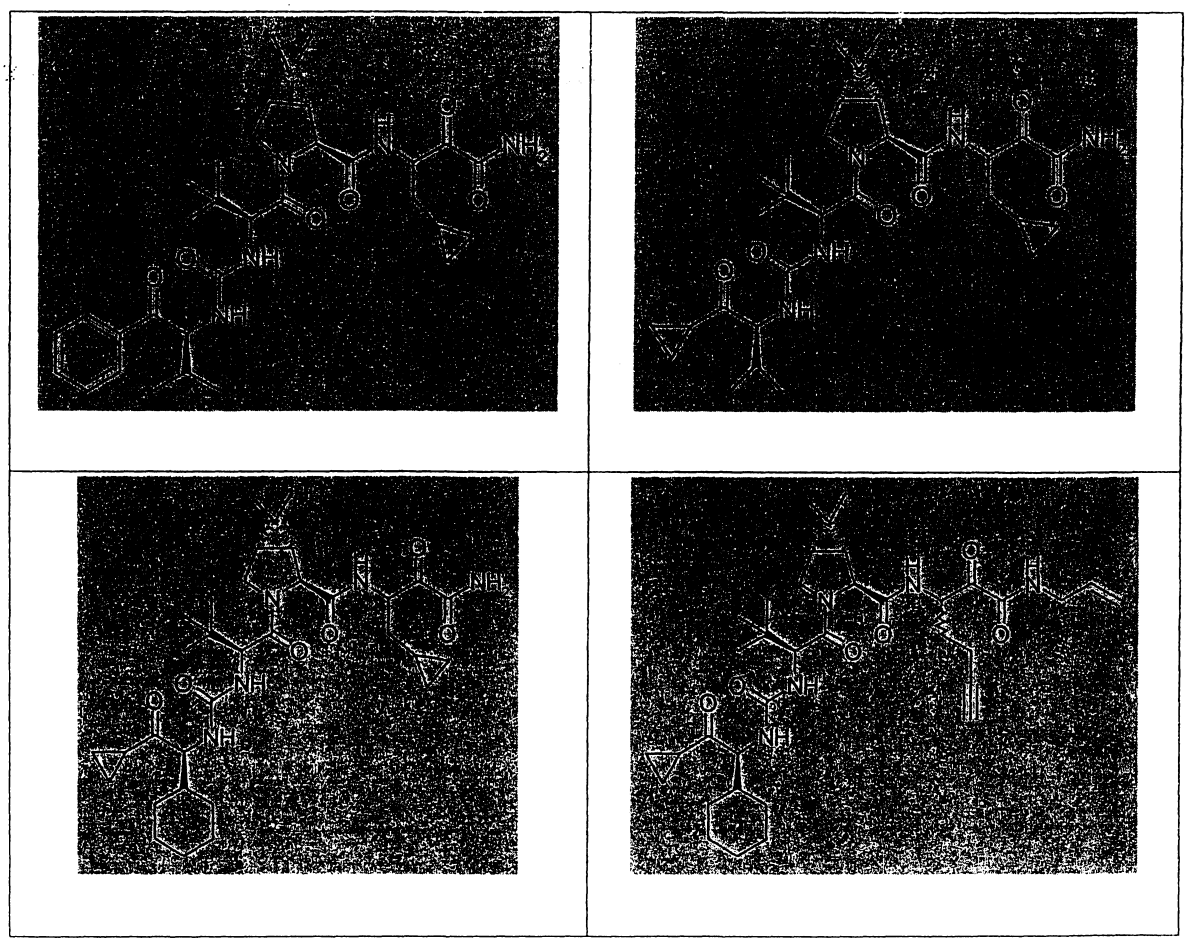
29. 如請求項28之用途，其中HCV蛋白酶為NS3/NS4a蛋白酶。

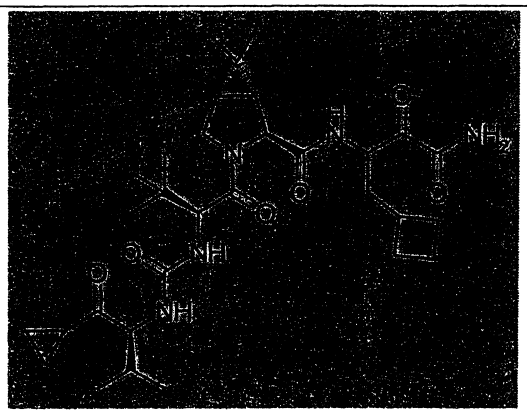
30. 如請求項29之用途，其中一或多種化合物會抑制

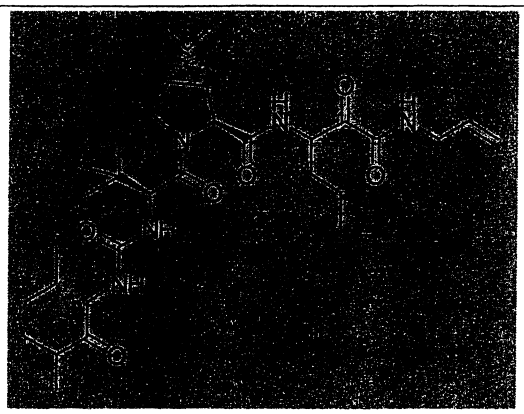
HCV NS3/NS4a 蛋白酶。

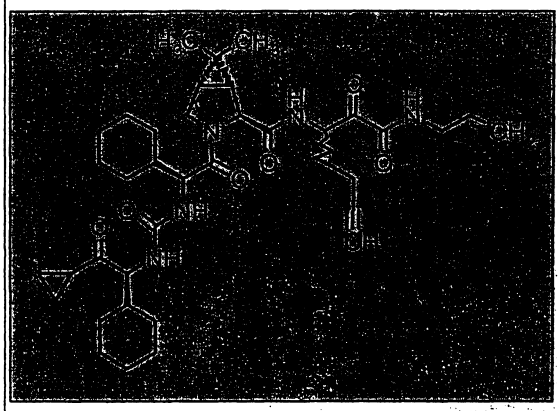
31. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係調制C型肝炎病毒(HCV)多肽之處理。

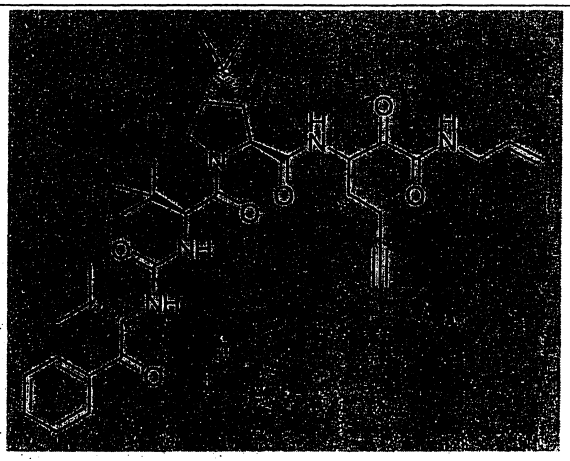
32. 一種醫藥組合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係治療與HCV有關聯之病症，其中該醫藥組合物包含治療上有效量之至少一種化合物，或該化合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、非對映異構物及外消旋物，或該化合物之藥學上可接受鹽、溶劑合物或酯，該化合物係選自下列：

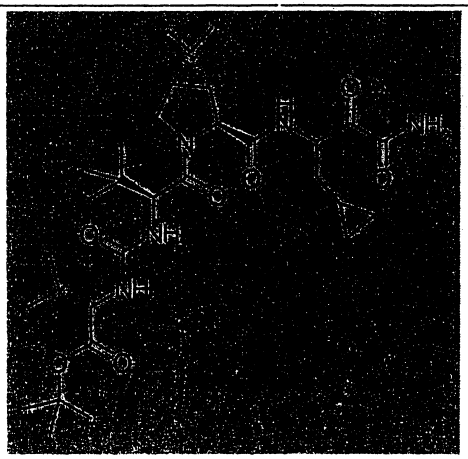


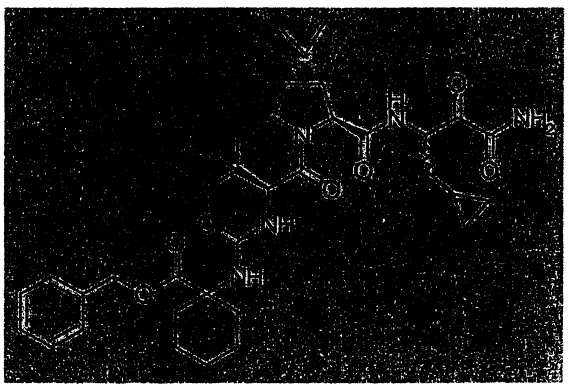


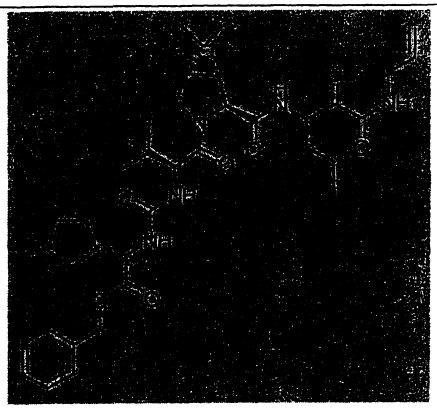


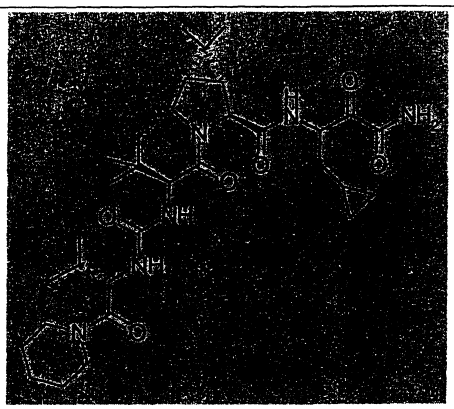


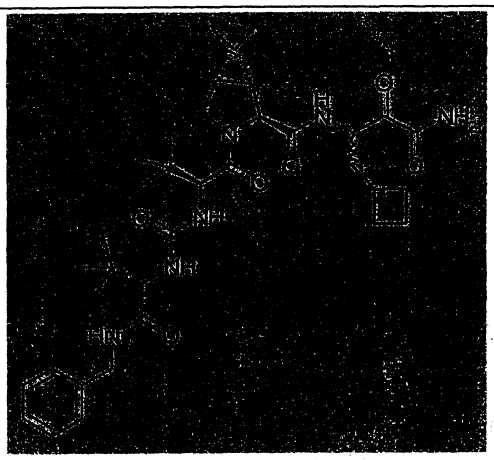


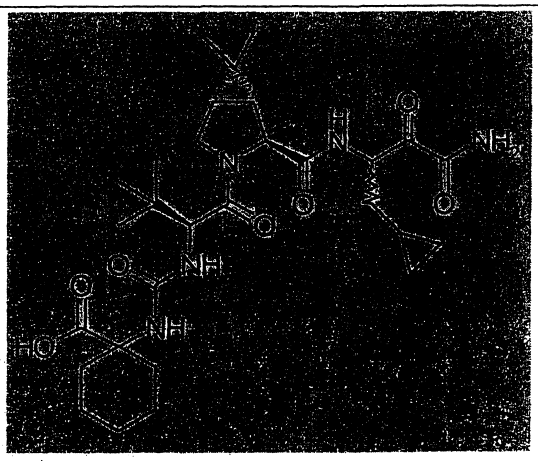


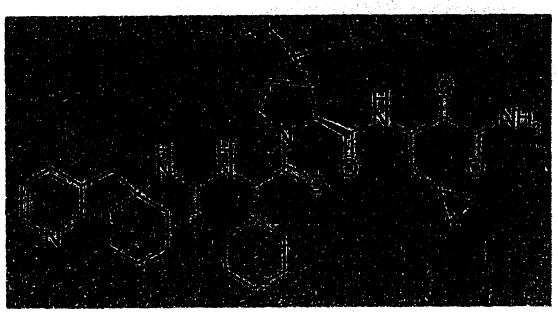


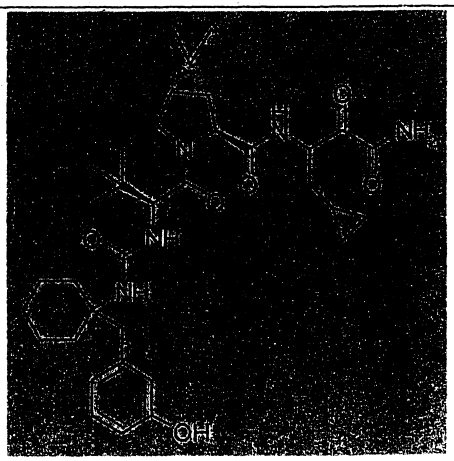










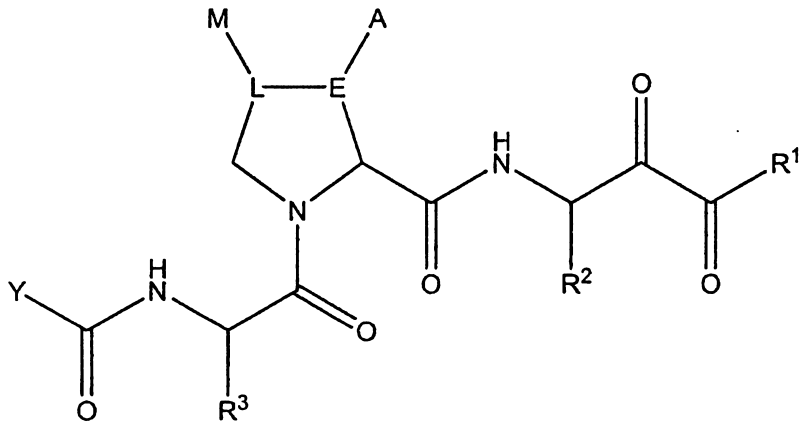


七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I